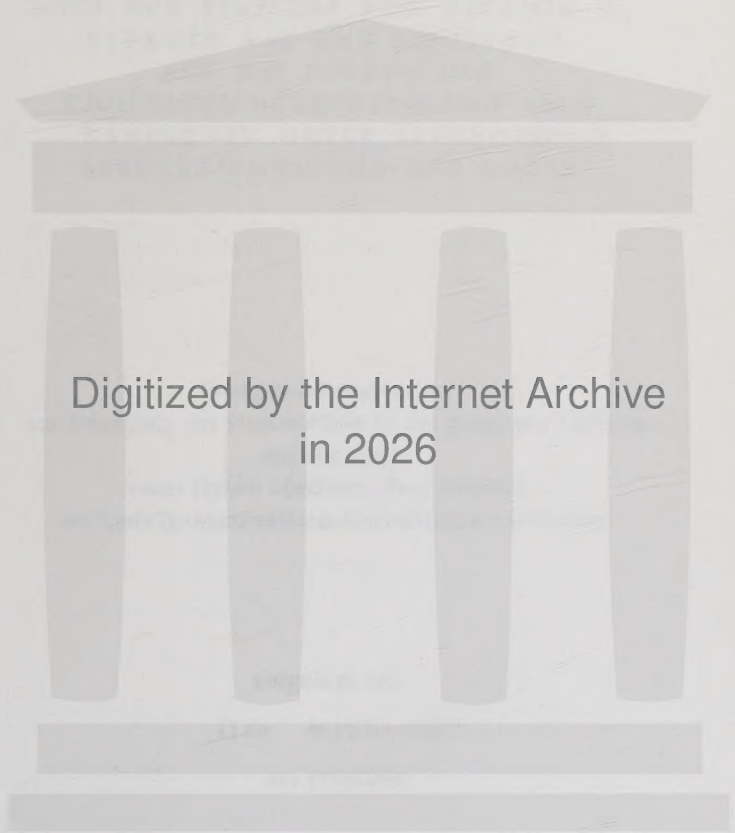


EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN EINFLUSS VON VITAMIN A,
VITAMIN A+E UND LIPOSTABIL
AUF DIE FOLGEN DER
CHOLESTERINVERFÜTTERUNG BEIM
KANINCHEN UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DES AUGES

Ilse Wiebecke

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN EINFLUSS VON VITAMIN A,
VITAMIN A+E UND LIPOSTABIL
AUF DIE FOLGEN DER
CHOLESTERINVERFÜTTERUNG BEIM
KANINCHEN UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DES AUGES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ilse Wiebecke
aus München

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. H. J. KÜCHLE
Correferent:	Professor Dr. W. ROHRSCHEIDER
Dekan:	Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 20.7.1965



INHALTSVERZEICHNIS

- I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG
- II. ÜBERSICHT ÜBER DAS BISHERIGE SCHRIFTTUM
 - 1. Arbeiten über Cholesterinatheromatose beim Versuchstier
 - 2. Über die antisklerotische Wirkung von Vitamin A
 - 3. Über die antisklerotische Wirkung von Vitamin A+E
 - 4. Über die antisklerotische Wirkung von Lipostabil
- III. METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN
 - A. Versuchsanordnung und Tiermaterial
 - B. Durchführung der Versuche
- IV. PROTOKOLLAUSZÜGE
- V. VERSUCHSERGEBNISSE
 - A. Verhalten des Körpergewichtes
 - B. Verhalten des Arcus lipoides
 - C. Verhalten des Serumcholesterins
 - D. Fundusbefunde
 - E. Makroskopische Aortenbefunde
 - F. Histologische Untersuchungsbefunde
- VI. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE
- VII. ZUSAMMENFASSUNG
- VIII. LITERATURÜBERSICHT

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

In der neueren Arterioskleroseforschung spielen Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Gefäßerkrankung und gestörtem Fettstoffwechsel eine führende Rolle.

Blutchemisch erfaßbare Veränderungen der Serumlipide, speziell des Cholesteringehaltes, werden häufig als eine wichtige Komponente in dem pathogenetisch sicher komplexen Entstehungsmodus der Arteriosklerose angesehen. Nach der vorherrschenden Meinung führt z.B. eine länger bestehende Hypercholesterinämie, die häufig bei Arteriosklerotikern festgestellt wird, zu Cholesterinablagerungen in der Gefäßwand und damit zur Atherombildung, durch die eine weitere Entwicklung zur Arteriosklerose richtunggebend bestimmt werden kann (SCHETTLER).

Es erscheinen daher Maßnahmen, die zur Verminderung des Serumcholesterins bzw. zur Normalisierung des Cholesterin-Lipoidverhältnisses im Serum (SCHETTLER, AHRENS und KUNKEL) führen, von besonderer Bedeutung. Als wirksam in dieser Richtung werden heute verschiedene Stoffe von fermentativem Charakter (unter ihnen die Vitamine A und E) sowie auch die sogenannten essentiellen Phospholipide, wie sie im Lipostabil "Nattermann" enthalten sind, empfohlen.

Im Zusammenhang mit den noch nicht völlig geklärten Fragen über Pathogenese und therapeutische Beeinflußbarkeit der Arteriosklerose wurden Untersuchungen darüber angestellt, ob die genannten Substanzen einen Einfluß auf die Ausbildung der typischen Symptome einer experimentellen Cholesterinatheromatose des Kaninchens haben. Außerdem sollte geprüft werden, ob bei Hypercholesterinämie durch lokale Maßnahmen arterioskleroseähnliche Veränderungen der Augenhintergrundgefäße hervorzurufen oder zu begünstigen und gegebenenfalls durch Behandlung mit den oben erwähnten Stoffen zu beeinflussen sind.

II. ÜBERSICHT ÜBER DAS BISHERIGE SCHRIFTTUM

1.) ARBEITEN ÜBER CHOLESTERINATHEROMATOSE BEIM VERSUCHSTIER

Seit dem Jahre 1908 haben IGNATOWSKI, STAROKADOMSKI und SOBOLEW durch Verfütterung von cholesterinreicher Nahrung eine der menschlichen Arteriosklerose nahestehende Erkrankung der Kaninchenaorta erzeugen können. Diesen Versuchsergebnissen wurde eine große Bedeutung zugemessen, zumal das Cholesterin als eine im tierischen Organismus stets vorhandene Substanz bekannt war (nach ROHRSCHEIDER, 1925).

ANITSCHKOW sah 1913 nach Verfütterung eines Cholesterin-Öl-Gemisches neben den Gefäßveränderungen Verfettungen von Leber, Milz, Nebennierenrinde, Knochenmark und Mesenterium.

Ferner waren auch Sehnen, Herzklappen, Augenhöhlen und fibröse Kapseln anderer Organe infiltrativ verfettet. ANITSCHKOW folgerte, daß hier eine allgemeine Systemerkrankung vorliege, die er als allgemeine Lipoidose der Bindegewebssubstanz bezeichnete. Die Gefäßwanderingerkrankungen stellten somit nur eine der möglichen Lokalisationen dar.

WACKER und HUECK brachten 1913 nach der chemischen Seite hin Aufklärung: Nach der Verfütterung von reinem Cholesterin an Kaninchen bemerkten sie nach einiger Zeit eine deutliche Vermehrung des Serumcholesterins.

Die Zahl der Arbeiten über experimentell erzeugte Atheromatosen ist heute bereits nicht mehr zu überblicken. Verhältnismäßig wenige Autoren befassen sich jedoch mit den dabei entstehenden Veränderungen am Auge. Die wichtigsten dieser Arbeiten sollen im folgenden kurz Erwähnung finden.

Beim Studium der Hyperlipämie des Kaninchens entdeckte VERSÉ 1916 eine ringförmige Trübung des Hornhautrandes, die ihrem klinischen Aussehen nach dem Arcus senilis des Menschen vergleichbar und auch morphologisch ähnlich war. Es handelte sich um Cholesterinablagerungen im äußeren Epithel der Hornhaut und der Bowman'schen Membran. In einer umfassenden Arbeit über die Lipoidosis oculi wurde beschrieben, daß auch in den Skleren und der Uvea größere Fettmengen abgelagert, der Ciliarkörper infolge hochgradiger Verfettung vergrößert und ebenso die vorderen Irisschichten stets verfettet waren. Die Pigmentzellen blieben dagegen meistens frei. Geringgradig waren auch die Conjunctiven mitbetroffen, hingegen blieben Opticus, Glaskörper, Linse und Retina stets frei.

CHUMA (1923), SCHÖNHEIMER (1924), ROHRSCHEIDER (1925) und KOLEN (1929), die ebenfalls Versuche zur Erzeugung eines Arcus lipoides beim Kaninchen unternahmen, konnten die Beobachtungen von VERSÉ im wesentlichen bestätigen und z.T. erweitern. ROHRSCHEIDER und KOLEN zogen insbesondere aufschlußreiche Parallelen zwischen der Lipoidose des Kaninchenauges und der Atherosklerose der Aorta. ROHRSCHEIDER hob vor allem die Ähnlichkeit der Zirkulationsverhältnisse von Cornea und Aortenintima hervor, KOLEN die örtliche Reaktion der Gewe-

be, die in der Intima der Aorta zu einer elastisch-bindegewebigen Verdichtung der Lipoidherde führt. Sie ist am Auge zwar nicht so ausgeprägt, jedoch wurden auch hier Einsprossungen gefäßführenden Bindegewebes in die Cornea beobachtet.

SALVATI konnte 1926 bei cholesteringefütterten Hunden neben erheblichen Verdickungen der Gefäßwand auch Endothelwucherungen und Blutungen in den Glaskörper, also arterioskleroseähnliche Veränderungen beobachten.

Auch FORNARO, der 1952 bei hypercholesterinämischen Kaninchen histologische Augenuntersuchungen durchführte, fand bei hypertrophischem perivaskulärem Bindegewebe stellenweise eine deutliche Sklerosierung.

DONEGAN konnte 1954 die früher schon beschriebenen Befunde an einzelnen Teilen des Auges bei der Cholesterinatheromatose des Kaninchens bestätigen. Lipidablagerungen in der Cornea, Sklera, Iris, Ciliarkörper und Aderhaut - jedoch seien die Gefäßwände dieser Gewebe in keinem Fall mitbetroffen gewesen.

FISCHER und KROETZ berichteten 1957, daß frische arteriosklerotische Prozesse in der Fovea sowie in der Netz- und Aderhaut sich in einem typischen Lipoidspektrum abzeichneten und bei entsprechender therapeutischer Beeinflussung mit Rückbildung der örtlichen Herde auch eine Normalisierung der krankhaften Lipoidwerte des Serums erfolgte.

Wie schon erwähnt, haben sich VERSÉ und ROHRSCHEIDER mit der Ausbildung des Arcus lipoides beim Kaninchen besonders befaßt. ROHRSCHEIDER wies darauf hin, daß zwar häufig, aber keineswegs immer eine eindeutige Beziehung zwischen der Höhe des Blutcholesterins und dem Grade der Fettinfiltration am Hornhautrande gefunden wird. Daraus ergab sich, daß außer der Höhe des Blutcholesterins auch noch andere Momente eine Rolle spielen. Es gelang ihm durch eine künstliche Erhöhung der Lymphzirkulation, z.B. durch entzündliche Reizung, die Ablagerungen am Hornhautrande zu beschleunigen und zu verstärken. Nach einer künstlich gesetzten Staphylokokken-Keratitis beobachtete ROHRSCHEIDER eine sehr eindrucksvolle Verstärkung der Arcusbildung, in geringerem Grade auch nach Stichverletzungen und Ätzungen, z.B. mit Argentum nitricum. Eine Erklärung dafür schien ihm in den besonderen Zirkulationsverhältnissen des Hornhautrandes gegeben zu sein.

KÜCHLE und BIERWIRTH konnten 1958 durch Anwendung von Gefäßmitteln (abwechselndes Einbringen von L-Glukosan und Prisol in den Bindehautsack) und durch wiederholte Punktion der vorderen Augenkammer die Ausbildung des Arcus lipoides nicht beeinflussen, während SCHMICH im Anschluß an eine Entzündung der vorderen Augenabschnitte (experimentelle Uveitis durch Injektion von Pferdeserum in den Glaskörper) mit großer Sicherheit eine Verstärkung der Cholesterinablagerungen am Hornhautrand erzielen konnte.

2.) ÜBER DIE ANTISKLEROTISCHE WIRKUNG VON VITAMIN A

BRUGER und OPPENHEIM berichten 1951, daß dem Vit. A im Rahmen der klinischen Arteriosklerosetherapie eine neutrale Stellung zuzuschreiben sei.

SOBEL (1952) hält es für wahrscheinlich, daß die Arteriosklerose des Diabetikers auf einem chronischen Mangel an Vit. A beruhe.

OPPENHEIM und BRUGER überprüften 1952 wohl auch als erste den Einfluß von Vitamin A auf die Cholesterinatheromatose des Kaninchens. Bei einer geringfügigen Besserung der atheromatotischen Befunde konnte eine signifikante Veränderung des Aorten- und Serumcholesterins nicht festgestellt werden.

BÄCHTHOLD fand hingegen, daß Vit. A eine durch Vit. D ausgelöste Arteriosklerose bei Ratten aufzuheben vermag.

WEITZEL und Mitarbeiter untersuchten in den Jahren 1952 - 56 die weitgehend noch unbekannten Grenzflächeneigenschaften der Vitamine A, E und K. Das Filmbildungsvermögen dieser Stoffe - auf wasserfreundlichen Oberflächen, z.B. Eiweißstrukturen, monomolekulare Filme zu bilden, - konnte in Modellversuchen exakt nachgewiesen werden. Da nun die Wände der Blutgefäße ebenfalls als Oberflächenorgane aufzufassen seien, ergab sich die Frage, ob grenzflächenaktive Vitamine wie A und E in Stoffwechselstörungen dieser Organe entscheidend eingreifen können.

Für seine experimentellen Untersuchungen wählte WEITZEL 3- bis 4-jährige Hennen, die in diesem Alter bereits natürlicherweise Atherosklerosen aufweisen.

Bei normalem Futter wurden die Hennen mit hohen Dosen der fettlöslichen Vitamine A, E und A+E 3 bis 4 Monate lang gefüttert. Dabei zeigte Vitamin A in allen Versuchsserien makroskopisch und fettchemisch eine gute antisklerotische Wirkung: deutlicher Rückgang der makroskopisch erkennbaren Fettplaques und Senkung des Gesamtfettgehaltes der Aorten. Die Serumwerte bei Versuchsende zeigten bei leicht herabgesetztem Gesamtfettgehalt keine typischen Veränderungen.

Die Beeinflussung des Blutcholesterins durch Vitamin A wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich beurteilt.

JUSATZ, PINSCHERLE und ANTONINI konnten in Tierversuchen an Kaninchen, Hunden und Ratten nach Verabreichung hoher Dosen von Vit. A eine Erhöhung des Serumcholesterinspiegels beobachten.

CASANOVA, GRANT, SCHELLING und VAN BRUGGEN konnten auch beim Menschen unter dem Einfluß von Vit. A eine Erhöhung des Serumcholesterins feststellen.

CHALIER (1938) hingegen beobachtete bei Ratten nach Applikation von 1 ccm Vit. A eine Senkung des Blutcholesterins; bei niedrigeren Dosen war dagegen eine Erhöhung zu bemerken.

SAMPSON kam auf Grund seiner Vitaminbestimmungen an der Rattenleber zu dem Schluß, daß ein hoher Vitamin A-Gehalt der Leber mit einem niedrigen Cholesteringehalt parallel geht und umgekehrt.

MORTON fand bei ausgewachsenen männlichen Ratten, die 60 Tage lang mit

einer 2 %igen Cholesterindiät ernährt wurden, im Gegensatz zu den Kontrolltieren eine leichte Leberverfettung bei einer weitgehenden Verminderung der Vitamin-A-Vorräte in der Leber.

SCHETTLER zog 1952 auf Grund verschiedener Tierversuche die Schlußfolgerung: Der Cholesterinanstieg im Serum bei Vitamin-A-Hypervitaminose geht nicht mit einer Vermehrung des Organcholesterins einher, sondern beruht auf einer Verschiebung der physiologischen Cholesterindepots.

Über eine sklerosefördernde Wirkung von Vit. A berichtet wohl als einziger BRACALI. Durch hohe Dosen von Vitamin A konnte er beim Kaninchen eine systematische Arteriosklerose auslösen. Die Ursache dieser paradoxen Vitamin-A-Wirkung sah er in einer pluriendokrinen und plurimesenchymalen Störung, die durch hohe Dosen dieses Wirkstoffes hervorgerufen würden.

3.) ÜBER DIE ANTISKLEROTISCHE WIRKUNG VON VITAMIN A UND E-KOMBINATION

Hinsichtlich eines Einflusses von Vit. E auf experimentelle und spontane Atheromatosen sind die Ansichten sehr geteilt.

Nach BRUGER (1945) und MOSES (1952) begünstigt Vit. E die Ausbildung einer Atheromatose.

Nach DAM (1944) und STAMMLER (1953) zeigt Vit. E im Tierexperiment keine Auswirkungen auf Cholesterinablagerungen.

Nach BAGUENA und GIDDINGS (1951) hemmt Vit. E die Cholesterinablagerungen.

WEITZEL (1952) schreibt dem Vit. E, wenn überhaupt, so nur in sehr hohen Dosen eine antisklerotische Wirkung zu.

WEITZEL und Mitarbeiter überprüften im Rahmen ihrer Oberflächenaktivitätsbestimmungen an fettlöslichen Vitaminen auch das Verhalten der Vitamine A+E in gemischten Filmen. Es ergab sich, daß Mischfilme dieser beiden Vitamine auch stabile monomolekulare Oberflächen darstellten, selbst wenn diesen Filmen andere Fettstoffe, z.B. Palmitinsäure beigemischt wurden. Sie folgerten daraus, daß die beiden Vitamine sich an passenden Grenzflächen, z.B. hydratisierten Eiweißstrukturen - Intima der Gefäße - spontan anreichern und sich gegenseitig bei der Bildung von Lipidfilmen unterstützen können. In den bereits erwähnten Versuchen an alten Hennen, die 3-4 Monate lang mit hohen Dosen der fettlöslichen A+E Vit. sowie -Kombination behandelt wurden, zeigte Vit. A+E die besten antisklerotischen Effekte. In diesen Fällen war bei Versuchsende der makroskopisch sichtbare Befall der Aorten beträchtlich vermindert, der gesamt-chemische Fettgehalt war bis auf 60 % gegenüber 100 % der Kontrollgruppe herabgesetzt. Die Lipidfraktionierung bei Versuchsende ergab normale Werte. Lediglich die Leber zeigte Gesamtfettwerte, die einer leichten Verfettung entsprachen.

WEITZEL kommt zu folgendem Schluß: Der antisklerotische Effekt des Vita-

min A wird durch gleichzeitige Verabreichung von Vitamin E beträchtlich gesteigert, so daß eine synergistische Wirkung beider Stoffe an der Gefäßwand anzunehmen ist. Danach wäre Vit. A das eigentlich wirksame Prinzip, während dem Tocopherol wie auch sonst im Zellstoffwechsel eine antioxydative Schutzfunktion des Vit. A zukäme.

VANNOLI und GERVASONI glauben ebenfalls, daß durch Vit. A+E eine Ablagerung von Lipiden in der Aortenwand weitgehend verhindert werden kann. In den Aorten von Arteriosklerotikern konnten sie, je nach Stärke der atherosklerotischen Veränderungen, einen gegenüber der Norm um ein Vielfaches erhöhten Gehalt an Vit. E feststellen. Der Tocopherolgehalt betrug bei jungen Menschen in der Aorta thoracica 1,6 mg % in der Aorta abdominalis 2,5 mg %; die entsprechenden Werte bei Arteriosklerotikern 16,4 mg % in der Aorta abdominalis und 6,4 mg % in der Aorta thoracica.

Fernerhin konnten sie nach einer 5-wöchigen Behandlung mit Vit. A+E bei jungen Männern eine Zunahme des Cholesterins sowie der Lipide und Lipoproteide des Serums beobachten.

SAUTTER und SALVATI, die sich mit den arteriosklerotischen Erscheinungen des Augenhintergrundes befaßten, empfehlen bereits 1947 zur Normalisierung des Serumcholesteringehaltes Rovigon, ein Kombinationspräparat der Vitamine A+E. Über eine nicht weniger günstige Wirkung von Vit. A+E auf die arteriosklerotischen Chorioretinopathien des Menschen berichtet auch VANNAS (1958).

VANOTTI stellte vergleichende Untersuchungen an 108 Arteriosklerotikern im Alter von 60 bis 90 Jahren an, von denen die Hälfte etwa täglich 300 mg Vit. E und 224 000 i.E. Vit. A über längere Zeit erhielten. Gegenüber einer ausschließlichen Behandlung mit Diät und Bettruhe war eine bessere Wirkung mit der genannten Vitaminkombination nicht zu erzielen.

4.) ÜBER DIE ANTISKLEROTISCHE WIRKUNG VON LIPOSTABIL

In den letzten Jahren wurde Lipostabil, ein Präparat der Firma Nattermann, in der Klinik häufiger angewandt. - Die Grundsubstanz des Lipostabils bilden die sogenannten essentiellen Phosphorlipide, die reich an ungesättigten Fettsäuren sind. Außerdem kommt im Lipostabil eine oberflächenaktive Komponente, ein Ölsäureester des Polyoxyalkalenhexit zur Wirkung. Nach neuerer Forschung wird den ungesättigten Fettsäuren eine lipidspiegelsenkende Wirkung zugeschrieben. Zwar weiß man sehr wenig darüber, welche Vorgänge im Wirkungsbereich der Polyensäuren (ungesätt. Fettsäuren) die Senkung der Blutlipide hervorrufen. In Betracht gezogen werden vor allem die Beziehungen zum Cholesterinstoffwechsel, weil ja die Cholesterinester sehr polyenreich sind und man daher annehmen kann, daß die essent. Fettsäuren für einen ungestörten Transport des Cholesterins notwendig sind. (SCHRADER, BIEGLER und BÖHLE).

WIEGAND behandelte 45 Arteriosklerotiker mit Lipostabil und sah danach et-

wa bei der Hälfte der Fälle eine sichere Senkung des Cholesterinspiegels. Bei weiteren 17 % der Patienten wurde eine Senkung als wahrscheinlich angenommen. IMHOFF fand bei 11 von 24 mit dem Präparat behandelten Pat. eine deutliche Verminderung des Gesamtcholesterins im Blut. Hinsichtlich der Gesamtlipoide und Phosphatide reagierten 8 mit einer Senkung und 6 mit einer leichten Zunahme. Der Rest blieb unbeeinflusst.

KNÜCHEL erreichte bei 41 von 50 Patienten, die er 1 bis 5 Wochen lang mit L. behandelte, eine Senkung des Cholesterinspiegels um 62 mg %; besonders deutliche Effekte erzielte er bei Pat. mit sehr hohem Cholesterinspiegel, also bei Kranken, die in der Regel sehr adipös und vor der Behandlung an fettreiche Mahlzeiten gewohnt waren. Schlechter oder gar nicht sprachen Pat. mit nur wenig erhöhtem oder normalem Cholesterinspiegel an.

SCHETTLER überprüfte das Präparat an 130 atheroskleroseverdächtigen Pat. Neben günstigen klinischen Effekten bestätigte er im wesentlichen die Ergebnisse KNÜCHEL's (deutlicher Rückgang des gesamten und veresterten Cholesterins).

KÜCHMEISTER und GOLDECK kamen zu einer nicht weniger günstigen Beurteilung der therapeutischen Wirkung des Lipostabils. 29 Pat. wurden über 2 Jahre lang ausreichend beobachtet.

V. ROTH schreibt auf Grund seiner Beobachtungen an 46 Pat. mit ausgeprägter Alterssklerose dem L. eine allgemein normalisierende Wirkung des Serumspiegels zu. Bei gebessertem Allgemeinbefinden fand er eine günstige Beeinflussung der sklerotisch gestörten Organfunktionen.

Nach APPUHN konnte jedoch der Verlauf der idiopathischen Lipoidose mit diesem Präparat nicht beeinflußt werden. Im Rahmen der klinischen Möglichkeiten wird im wesentlichen von der therapeutischen Beeinflussung der pathologischen Lipidspektren des Blutes gesprochen.

Über die Beeinflussung des Fettgehaltes der Gefäßwände selbst werden in Tierversuchen konkrete Angaben gemacht.

DORNBUSCH und ZIELKE: Bei 40 jungen Albinoratten wurde durch eine Cholesterindiät nach HOGGERWERF mit Zusätzen von Vit. D₂ eine Atherosklerose erzeugt und an der Hälfte dieser Tiere die therapeutische Wirksamkeit essentieller Phosphorlipoide (Grundsubstanz des Lipostabils) überprüft. Nach 3-monatiger Versuchsdauer zeigten die mit dem Präparat behandelten Tiere im Gegensatz zu den Kontrolltieren keine oder nur geringgradige atherosklerotische Veränderungen der Aorten oder der aortennahen Stammgefäße und keine Leberverfettungen, die bei den Kontrolltieren regelmäßig beobachtet wurden.

Blut- und organchemische Analysen ergaben bei den behandelten Tieren wesentlich niedrigere Cholesterinwerte im Serum, Leber und Aorta als bei den ausschließlich mit Sklerosediet ernährten Kontrolltieren.

Nach diesen Ergebnissen besteht eine gewisse Ähnlichkeit mit den blutchemischen Befunden der Klinik.

RUTSTEIN und Mitarbeiter führten einen sehr interessanten Versuch an einer

Kultur menschlichen Aortengewebes durch. - Das Gewebe, das bei Operationen von Pat. mit Aortenmißbildungen gewonnen wurde, zeigte in Cholesterinspeicherungsversuchen eine wesentlich geringere intrazelluläre Cholesterinablagerung, wenn der Nährflüssigkeit, die menschl. Serum enthielt, außer Cholesterin noch essentielle Fettsäuren, z.B. Linolensäure zugeführt wurden. Unter Zusatz gesättigter Fettsäuren wurden die Cholesterinablagerungen dagegen beträchtlich gesteigert.

KURUS verfütterte an Kaninchen über Wochen und Monate tgl. 2 g Cholesterin. Bei einem Cholesterinspiegel von 1500 bis 2000 mg % konnte er bei fast allen Tieren nach drei bis fünf Wochen die typische Bildung eines Arcus lipoides am Hornhautrand beobachten.

Nach Lipostabilgaben wurde der sog. "Greisenring" breiter, und das umso mehr, je mehr Lipostabil verabfolgt wurde, bis nahezu die ganze Hornhaut betroffen war. Erklärt wird dieser Vorgang folgendermaßen:

Unter langdauernder Cholesterinfütterung kommt es zu traubenförmigen, grobdispersen Ablagerungen von Lipoiden und Neutralfetten. Unter Lipostabil tritt eine Wandlung dieser Niederschläge ein. Sie erscheinen feinstropfig, feindispers und im Gewebe "verstreut". Am Kaninchen, das Cholesterin nicht auszuschcheiden vermag, scheint KURUS dies ein histologischer Nachweis der Möglichkeit zu sein, daß Lipide aus der grobdispersen in die feindisperse, im Stoffwechsel aktivere Form zurückgeführt werden können. Damit wird wahrscheinlich, daß Lipoidablagerungen in den Gefäßwänden im Sinne einer Mobilisation durch Lipostabil günstig beeinflußt werden können.

III. METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

A) Versuchsanordnung und Tiermaterial

Die eigenen Beobachtungen erstreckten sich auf 24 junge Kaninchen beiderlei Geschlechtes im Alter von 5 - 6 Monaten. Das durchschnittliche Gewicht der Tiere lag zwischen 2000 und 2500 g.

Um für alle Tiere annähernd gleiche Ausgangsbedingungen zu schaffen, wurden diese bereits einige Wochen vor Versuchsbeginn in vier gleich große Gruppen aufgeteilt und nach Geschlechtern getrennt. Die Tiere sollten sich zunächst so besser aneinander gewöhnen und auf ihren Gesundheitszustand hin beobachtet werden.

Die Zusammensetzung der jeweiligen Gruppen, sowie die typischen Merkmale der einzelnen Tiere (Farbe des Felles, Geschlecht und Anfangsgewicht), ergeben sich aus der folgenden Übersicht:

GRUPPE I (KONTROLLTIERE)

Tier-Nr.	Geschlecht	Farbe des Felles	Anfangsgewicht/g
1	weiblich	schwarz	2500
2	"	blau-grau	2380
3	"	schwarz	2260
4	"	weiß	2630
271	"	gescheckt	2880
276	"	schwarz	2070

GRUPPE II (VITAMIN A)

Tier-Nr.	Geschlecht	Farbe des Felles	Anfangsgewicht/g
7	weiblich	schwarz	2330
8	"	braun-grau	2640
9	"	braun	2340
10	"	schwarzweiß	2780
272	"	gescheckt	2910
278	"	schwarz	2330

GRUPPE III (VITAMIN A + E)

Tier-Nr.	Geschlecht	Farbe des Felles	Anfangsgewicht/g
13	weiblich	schwarz	2050
14	"	braungrau	2350
15	"	braun	2580
16	"	schwarzweiß	2480
273	"	gescheckt	2420
277	männlich	braun	2300

GRUPPE IV (LIPOSTABIL)

Tier-Nr.	Geschlecht	Farbe des Felles	Anfangsgewicht/g
19	weiblich	schwarz	2570
20	männlich	braungrau	2600
21	weiblich	braun	2170
274	männlich	gescheckt	2020
279	männlich	braun	1880
280	männlich	schwarz	2480

B) Durchführung der Versuche

1.) Fütterung und therapeutische Maßnahmen

Alle Tiere erhielten bei normalem Stallfutter (Heu, Rüben, Körner) zusätzlich pro Tag 1 g Cholesterin in 2 ccm Olivenöl. Cholesterin und Olivenöl wurden den Tieren als breiartiges Gemisch durch eine Magensonde - Nelaton-Katheter mit aufgesetzter Klystierspritze - täglich zugeführt.

Olivenöl wurde als Lösungsmittel deshalb hinzugefügt, weil es die Resorption des Cholesterins fördert und damit einen hohen Serumcholesterin-Gehalt herbeiführt. Nach SCHÖN bewirkt Olivenöl eine zusätzliche Steigerung der Cholesterin-Synthese in der Leber.

Therapeutische Maßnahmen:

Während bei Gruppe I (Kontrollgruppe) keine therapeutischen Maßnahmen getroffen wurden, erhielten die übrigen Gruppen jeweils zusätzlich Vit. A, Vit. (A+E) oder Lipostabil "Nattermann" in Kapselform.

Gruppe I	tägl./Tier 2 ccm Olivenöl + 1 g Cholesterin ohne Zusätze.
Gruppe II	2 ccm Olivenöl + 1 g Cholesterin, zusätzl. 20000 I.E. Vit. A-Acetat.
Gruppe III	2 ccm Olivenöl + 1 g Cholesterin, zusätzl. 20000 I.E. Vit. A-Acetat + 20 mg Vit. E.
Gruppe IV	2 ccm Olivenöl + 1 g Cholesterin, zusätzl. Inhalt von 2 Kapseln Lipostabil.

2.) Dauer der Fütterung

Bei einer Versuchsdauer von insgesamt 11 - 12 Wochen ergaben sich für die einzelnen Tiere etwas unterschiedliche Fütterungsperioden.

Besonders zu Beginn des Versuches konnten an einzelnen Tagen einige Tiere wegen Schwierigkeiten beim Einführen der Sonde nicht gefüttert werden.

Auf der Höhe des Versuches fielen einige Tiere wegen Diarrhöen aus, die häufiger bei Cholesterin-Versuchen an Kaninchen beobachtet werden konnten (SCHMICH). Nach einigen Tagen Ruhepause konnten die Tiere dann jedoch regelmäßig weitergefüttert werden.

Damit ist die Gesamtmenge des pro Tier verabreichten Cholesterins sowie der zusätzlichen Wirkstoffe aus der Zahl der Tage, an denen tatsächlich gefüttert wurde zu errechnen.

Die folgende Tabelle 1 gibt hierüber Auskunft.

TABELLE Nr. 1

Gruppe	Tier-Nr.	zusätzl. Maßnahmen re. Auge (s. u.)	Dauer der Fütterung in Tagen	Insges. verabf. Cholest. g	Zusätzl. verabreichte Wirkstoffmengen	
I. (Kontr.)	1	N	80	68	-	
	2	N	37 +	30	-	
	3	H	24 +	20	-	
	4	H	80	68	-	
	271	S/G1	82	70	-	
	276	S/G1	82	70	-	
II. (Vit. A)	7	N	79	67	5,36	Vit. A/g
	8	N	80	68	5,14	
	9	H	79	67	5,36	
	10	H	80	68	5,14	
	272	S/G1	80	68	5,14	
	278	S/G1	82	70	5,3	
III. (Vit. A+E)	13	N	62	53	4,24	Vit. A/g)
					+1,06	Vit. E/mg
	14	N	58	49	3,92	Vit. A/g)
					+0,98	Vit. E/mg
	15	H	79	67	5,36	Vit. A/g)
					+1,34	Vit. E/mg
	16	H	76	66	5,28	Vit. A/g)
					+1,32	Vit. E/mg
	273	S	17 +	20	0,8	Vit. A/g)
IV. (Lipo- stabil)					+0,2	Vit. E/mg
	277	S/G1	82	70	5,3	Vit. A/g)
					+1,4	Vit. E/mg
	19	N	79	67	134	Kaps. Lipostabil
	20	N	82	70	140	
	21	H	79	67	134	
	274	S/G1	80	68	136	
	279	H	79	67	134	
	280	S	44 +	37	74	

+ = während des Versuches vorzeitig gestorben.

N = Nepresol

H = Hydergin

S = Serum

G1 = Glaukosan

3. Zusätzliche Maßnahmen am Auge

Neben der Cholesterinfütterung wurden zusätzliche Maßnahmen durchgeführt, um die Cholesterinablagerungen in den Augengeweben zu verstärken bzw. durch Alteration der Gefäßwände der menschlichen Arterioskleriose ähnliche Veränderungen an den kleinen Augengefäßen zu erzeugen.

a.) Erzeugung einer anaphylaktischen Serumuveitis und zusätzliche Gefäßalteration durch intravitreale L-Glukosainjektion (L-Glukosan, ein Gemisch aus synthetischem, linksdrehendem Adrenalin und einer optisch inaktiven Vorstufe, besitzt eine gefäßverengende und augendrucksenkende Wirkung).

b.) Gefäßerweiterung durch retrobulbäre Hydergininjektionen (Hydergin enthält die reinen Alkaloide Dihydroergocornin, Dihydroergocristin und Dihydroergokryptin).

c.) Vasodilatation durch retrobulbäre Nepresolinjektionen (Nepresol, ein Methansulfat des 1,4-Dihydrazinophthalazins, ist eine neuartige, blutdrucksenkende Substanz).

Zu a.) Nach vorausgegangenen Versuchen (Diss. BIERWIRTH, SCHMICH) hat sich eine durch artfremdes Serum ausgelöste anaphylaktische Uveitis als besonders geeignete Maßnahme für ein Mehrangebot cholesterinreichen Blutes infolge lokaler entzündlicher Hyperämie erwiesen.

In Anlehnung an diese Versuche wurden zunächst bei acht Versuchstieren (je zwei aus jeder Versuchsgruppe) durch eine einmalige Injektion von Equiserin (Pferdeserum) in den rechten Glaskörper eine bis zu mehreren Wochen anhaltende Serumuveitis erzeugt; das linke Auge blieb als Kontrollauge stets unbehandelt.

Technik: Nach Tropfanaesthesie mit Corneacain 3 %ig, Entnahme von 0,2 ccm Kammerwasser durch einen schrägen, vom Cornealrand pupillarwärts gerichteten Einstich in die vordere Augenkammer. Dann Injektion derselben Menge sterilen Pferdeserums (Equiserin Behring) in den Glaskörper, wobei die Einstichstelle durch die Conjunctiva und Sklera bei 12 Uhr in einem Abstand von 6 mm vom Limbus gewählt wurde. Durch die Entnahme von Kammerwasser sollte eine Erhöhung des intraocularen Drucks mit Rückfluß des injizierten Serums durch den Stichkanal verhindert werden.

Die entzündlichen Erscheinungen an der Uvea waren bei allen Tieren spätestens nach vier Wochen wieder abgeklungen. Da die erste intravitreale Seruminjektion bereits einige Tage vor Versuchsbeginn erfolgt war, wurde eine zweite Seruminjektion in die Ohrvene (4,0 ccm Equiserin) bereits am 18. Fütterungstag durchgeführt. Eine dritte Injektion (1,0 ccm Equiserin i. v.) erfolgte am 32. und eine vierte (0,5 ccm Equiserin i. v.) am 72. Tage der Fütterung.

Auf die wiederholten Seruminjektionen reagierten die einzelnen Tiere recht unterschiedlich. Während nach der ersten intravenösen Injektion über die Hälfte

der Tiere mehr oder minder starke Anzeichen akut-entzündlicher Reaktionen des Uvealtraktes zeigte, war die Reaktion nach der zweiten Injektion allgemein etwas schwächer, nach der dritten waren keine Anzeichen einer akuten Entzündung des Uvealtraktes mehr nachzuweisen. Insgesamt hatten jedoch alle Tiere mindestens einmal stärkere entzündliche Erscheinungen an der Gefäßhaut gezeigt.

Zusätzlich wurden bei sechs Tieren (s. Tabelle 1) zwischen der 3. und 4. Seruminjektion, am 53. Fütterungstag 0,05 ml L-Glaukosan intravitreal injiziert. Die hierbei angewandte Methodik entspricht der zuvor beschriebenen intravitrealen Seruminjektion.

Unmittelbar nach Injektion des L-Glaukosans war eine spastische Verengung der Netzhautarterien zu beobachten, der nach 5 bis 10 sec eine reaktive Vasodilatation folgte. Nach 24 Std. fanden sich häufig fleck- und lachenförmige Blutungen in der Umgebung der atonisch erweiterten Venen und manchmal auch ein ausgedehntes Netzhautödem, das sich später wieder zurückbildete. Bei Versuchsende waren oft dichtere Linsen- und Glaskörpertrübungen sowie hintere Synechien als Folge der kombinierten Serum-Glaukosanbehandlung zu beobachten.

Zu b.) Bei weiteren acht Tieren (jeweils zwei aus jeder Gruppe) wurden vom 18. Fütterungstage an 3 x wöchentlich 0,25 ml = 0,075 mg Hydergin am rechten Auge retrobulbär injiziert, während das linke Auge wiederum als Kontrollauge diente.

Methodik: Nach Lokalanästhesie der Conjunctiva mit Cornecaintropfen wurde der Bulbus durch leichten Druck von temporal oben nach medial unten verschoben und durch einen temporalen Einstich in das lockere retrobulbäre Bindegewebe die Kanüle mit schräg nach oben gerichteter Spitze etwa 1 cm weit hinter dem Bulbus entlanggeführt und 0,25 ccm Hydergin injiziert.

Gegen Versuchsende waren die Injektionen infolge einer zunehmenden narbigen Verhärtung des sonst lockeren retrobulbären Gewebes wesentlich erschwert und die Gefahr einer Bulbusperforation sehr groß.

Zu c.) Ähnlich wie bei den mit Hydergin behandelten Tieren wurden bei den restlichen acht Kaninchen vom 18. Fütterungstage an dreimal wöchentlich 0,25 ml = 3 mg Nepresol retrobulbär injiziert. Die Methodik entsprach dabei der der Hydergininjektionen.

Nach der Injektion von Nepresol wie auch nach Hydergin konnte in einzelnen Fällen, jedoch nicht regelmäßig, eine bis zu mehreren Stunden anhaltende pralle Füllung der Fundus- und Papillengefäße beobachtet werden. Des öfteren war einige Zeit nach der Injektion lediglich eine pralle Venenfüllung festzustellen.

4. Untersuchungen während der Fütterungsperiode

a.) Gewichtskontrolle: Sie erfolgte regelmäßig einmal wöchentlich, weil aus dem Körpergewicht, wenn auch nur bedingt, auf den Allgemeinzustand der Tiere geschlossen werden konnte.

b.) Blutchemische Untersuchungen: Bestimmung des Blutcholesterins einmal wöchentlich in 7-8 ml aus der Ohrandvene entnommenem Blut. Die geformten Blutbestandteile wurden abzentrifugiert und das Serumcholesterin nach der Methode von SCHÖNHEIMER und SPERRY bestimmt.

c.) Augenuntersuchungen: Alle sechs bis acht Tage wurden bei sämtlichen Tieren die vorderen Augenabschnitte mit der Spaltlampe und der Augenhintergr. mit Hilfe des elektrischen Augenspiegels untersucht. Über die erhobenen Befunde wurde ein laufendes Protokoll geführt. Da die Entwicklung des Arcus lipoides von besonderem Interesse war, wurden regelmäßig Skizzen von seinem Sitz und seiner Ausdehnung angefertigt.

5. Untersuchungen nach Tötung der Tiere

Nach 3monatiger Versuchsdauer wurden die Tiere durch Nackenschlag und Eröffnen der Halsgefäße getötet. Ein Teil des Blutes wurde zur chemischen Untersuchung aufgefangen. Nach Eröffnung von Brustraum und Bauchhöhle sowie Herausnahme der inneren Organe, wurde die Aorta in ganzer Länge herauspräpariert, vom umgebenden Bindegewebe befreit und in Längsrichtung aufgeschnitten.

Sie wurde dann auf ein mit physiologischer Kochsalzlösung getränktes Filterpapier ausgebreitet und die makroskopisch erkennbaren Veränderungen der Intima beschrieben und skizziert.

Aus folgenden Organen wurden Teile zur histologischen Untersuchung entnommen:

Leber	Herz und Coronargefäße
Milz	Arcus Aortae
Niere	Arteria ilica
Nebennieren	Hirn und zugehörige Gefäße
	Ohrarterien

Außerdem wurden beide Bulbi histologisch untersucht. Die Färbung der histologischen Schnittpräparate wurde mit Hämatoxylin-Eosin sowie mit Sudan III bzw. Sudan schwarz vorgenommen.

Anhand von Auszügen aus den Versuchsprotokollen sollen in diesem Kapitel die laufenden, intra vitam am Auge gemachten Beobachtungen an typischen Einzelbeispielen der jeweiligen Versuchsgruppen aufgezeigt werden.

1. Beispiel:

Protokollauszug von Tier-Nr. 4 (Kontroll-Gruppe).

Versuchsbeginn: 13. 3. 58.

Maßnahmen am rechten Auge: Vom 18. Fütterungstage an insgesamt 9,975 mg Hydergin retrobulbär innerhalb von 47 Tagen.

20. 3. 58 Augenuntersuchung:
Vordere Abschnitte beiderseits unauffällig.
27. 3. 58 Fundi: Zarte Pigmentvergröberung beiderseits, sonst unauffällig.
Ab heute werden 3 x wöchentlich nach vorheriger Anästhesie mit Cornecain-Augentropfen 0,25 ccm = 0,075 mg Hydergin retrobulbär injiziert.
31. 3. 58 Augenuntersuchung:
Vordere Abschnitte links reizfrei; beginnender Arcus oben. Rechts reizfrei, noch keine Arcusbildung. Spiegelbefund unverändert.
15. 4. 58 Vordere Augenabschnitte: links schmaler Arcus oben und nasal, rechts schmaler Arcus oben temporal.
Spiegelbefund unverändert.
22. 4. 58 Vordere Abschnitte rechts reizfrei; Arcus von 9 über 12 bis 2 Uhr und von 4 bis 7 Uhr. Links schmaler Arcus bei 9 Uhr und von 10 bis 2 Uhr, auch reizfrei.
Fundus: ohne auffälligen Befund.
29. 4. 58 Rechts reizfrei; mäßiger Arcus fast im ganzen Umfang. Links reizfrei; gleiche Arcus-Bildung wie rechts.
Spiegelbefund: Fundus beiderseits unauffällig.
16. 5. 58 Befund unverändert (siehe oben).
28. 5. 58 Augenbefund vor der Tötung:
Links: oben mäßig breiter Arcus ohne freies Intervall und ohne Gefäße. Unten Arcus stärker ausgeprägt, wesentlich breiter bis fast ins Parazentrum reichend und mit einzelnen oberflächlichen Gefäßen bei 5 Uhr. Übrige vordere Abschnitte unauffällig.
Rechts: ganz ähnliches Bild wie links. Tension palpatorisch beiderseits regelrecht.
Fundus: rechts unauffällig, links ebenfalls. Bei der Enucleation rechts keine retrobulbären Verwachsungen.

2. Beispiel:

Tier-Nr. 8 aus Gruppe II (Vit. A).

Versuchsbeginn: 13. 3. 58.

Maßnahmen am rechten Auge: Vom 18. Fütterungstage an 3 x wöchentlich 3 mg Nepresol retrobulbär injiziert, insgesamt 47 Injektionen.

25. 3. 58 Augenuntersuchung:
Vordere Abschnitte beiderseits unauffällig, Fundi ebenfalls ohne bemerkenswerten Befund.
27. 3. 58 Augenbefund unverändert.
Ab heute nach vorheriger Lokalanästhesie mit Cornecain-Augentropfen werden 3 x wöchentlich 0,25 ccm = 3 mg Nepresol retrobulbär injiziert.
31. 3. 58 Vordere Augenabschnitte beiderseits unauffällig, reizfrei. Rechts und links bisher noch kein Arcus. Fundi o.B.
15. 4. 58 Vordere Abschnitte unauffällig. Rechts noch kein Arcus, links noch kein eindeutiger Arcus. Fundi o.B.
22. 4. 58 Rechts beginnende Arcus-Bildung bei 5, 7 und 9 Uhr. Links noch keine eindeutige Arcus-Bildung.
Fundi: beiderseits regelrecht; Gefäße gut gefüllt. In der Peripherie feine Pigmentunregelmäßigkeiten.
29. 4. 58 Vordere Abschnitte reizfrei. Rechts bei unregelmäßig geformten Hornhauttrübungen temporal und nasal schmaler Arcus; links noch kein Arcus.
Fundi: beiderseits o.B. Rechts sehr deutliche Venenfüllung.
16. 5. 58 Augenbefund unverändert.
30. 5. 58 Abschluß-Untersuchung.
Links: sehr schmaler, zarter Arcus im ganzen Umfang, sonst vordere Abschnitte unauffällig.
Rechts: oben nur schmaler Arcus, jedoch temporal breiter und ausgeprägter als links.
Fundi: beiderseits unauffällig. Bulbi palpatorisch weich, Narben hinter dem re. Bulbus.

3. Beispiel:

Tier-Nr. 277 aus Gruppe III (Vit. A+E).

Versuchsbeginn: 13. 3. 58.

Zusätzliche Maßnahmen am rechten Auge:

Eine intravitreale und drei intravenöse Serum-Injektionen. Außerdem zwischen der 2. und 3. intravenösen Serum-Reinjektion eine intravitreale Glaukosan-Injektion.

Die erste intravitreale Injektion von 0,2 ccm Pferdeserum war bereits einige Wo-

chen vor Versuchsbeginn verabfolgt worden.

- 25.3.58 Erste Augenuntersuchung:
Vordere Abschnitte beiderseits unauffällig.
Fundus: links unten zarte Drüsen, sonst unauffällig. Rechts unten noch zartere praeretinale Serumreste.
- 27.3.58 Erste Reinjektion von 4 ccm Equiserin in die Ohrvene.
- 28.3.58 Augenuntersuchung:
rechts etwas gereizt, sonst keine Reaktion.
- 31.3.58 Links noch kein Arcus. Rechts ebenfalls kein Arcus, jedoch noch deutlich gereizt. Palpatorisch rechts weicher als links.
- 10.4.58 Zweite intravenöse Reinjektion von 1,0 ccm Equiserin in die Ohrvene.
- 12.4.58 Augenbefund:
Vordere Augenabschnitte rechts reizfrei, links unauffällig.
Fundi o.B.
- 15.4.58 Rechts noch kein Arcus, links noch kein Arcus. Beiderseits reizfrei.
- 22.4.58 Vordere Augenabschnitte unverändert, noch keine Arcusbildung; rechter Fundus: Arterien eng gestellt, sonst o.B.; linker Fundus unauffällig.
- 29.4.58 Befund beiderseits unverändert; weiterhin noch keine Arcusbildung; Fundi unauffällig.
- 2.5.58 Nach Entnahme von 0,1 ccm Kammerwasser werden 0,05 ccm Links-Glaukosan in den rechten Glaskörper injiziert.
- 16.5.58 Rechts noch mäßige conjunktivale Reizung, jedoch abklingend; noch keine Arcusbildung. Links reizfrei, kein Arcus.
Fundus: rechts praeretinale Flocken, mäßiges Oedem, im Papillenbereich Gefäße etwas verengt. Geringe Pigmentverschiebung in der Peripherie.
Links Fundus o.B.
- 20.5.58 Dritte intravenöse Serum-Reinjektion von 0,5 ccm Equiserin in die Ohrvene.
- 30.5.58 Abschluß-Untersuchung:
Bds. reizfrei, nur ganz zarter, angedeuteter Arcus vor allem im unteren Umfang; sonst vordere Abschnitte o.B.
Recht. Fundus: grobe Pigmentunregelmäßigkeiten mit glitzernen Einlagerungen, vor allem in der unteren Peripherie; Netzhaut-Gefäße deutlich enggestellt, besonders im Vergleich zu links. Bulbus rechts palpatorisch weicher als links, li. übriger Befund einschließlich Fundus unauffällig.

4. Beispiel:

Tier-Nr. 21 aus Gruppe IV (Lipostabil)

Versuchsbeginn: 13.3.58.

Zusätzliche Maßnahmen am rechten Auge:

Vom 18. Fütterungstag an 3 x wöchentlich 0,25 ccm = 0,075 mg Hydergin retrobulbär; insgesamt 46 Injektionen.

- 25.3.58 Augenuntersuchung:
Vordere Abschnitte: beiderseits beginnender Arcus oben (von 10 bis 1 Uhr).
Fundus: rechts unten Pigmentvergrößerung und einzelne Drusen, links o.B.
- 27.3.58 Ab heute 3 x wöchentlich 0,25 ccm Hydergin retrobulbär.
- 31.3.58 Augenbefund: rechts bereits deutlicher Arcus fast im ganzen Umfang.
Links ebenso.
Fundi o.B.
- 15.4.58 Rechts Arcus im ganzen Umfang mit temporal breiterer Trübungszone am Limbus. Links mäßiger Arcus fast im ganzen Umfang.
- 22.4.58 Vordere Augenabschnitte beiderseits unverändert.
Fundi: rechts Venen deutlich erweitert, Arterien normal kalibriert, einzelne feine Degenerationsherde in der Peripherie.
Links Erweiterung der Venen nicht ganz so stark wie rechts, aber doch auch deutlich. Arterien normal kalibriert, sonst o.B.
- 29.4.58 Vordere Augenabschnitte: rechts ausgeprägter Arcus im ganzen Umfang, besonders nasal verbreitert.
Links: schmaler Arcus fast im ganzen Umfang.
Fundi: beiderseits unauffällig.
- 16.5.58 Vordere Abschnitte:
rechts unverändert; links deutliche Arcusbildung von 5 - 10 und von 11 - 4 Uhr; von 8 - 9 Uhr deutliche Verbreiterung.
Fundi: unauffällig.
- 30.5.58 Abschluß-Untersuchung mittels Spaltlampe: rechts reizfrei, mäßig starker Arcus ohne deutlich freies Intervall mit scharfer Begrenzung, temporal verbreitert mit einzelnen oberflächlichen Gefäßeinsprossungen, sonstige Abschnitte einschließlich Fundus o.B.
Links ebenfalls reizfrei, Arcus wie rechts, nasal unten etwas verbreitert. Übrige Abschnitte unauffällig;
Fundus ebenfalls ohne Besonderheiten.

5. Beispiel:

Tier-Nr. 271 aus Gruppe I (Kontrolle)

Versuchsbeginn: 13. 3. 58

Zusätzliche Maßnahmen am rechten Auge:

Eine intravitreale und drei intravenöse Serum-Injektionen sowie eine intravitreale 1-Glukosan-Injektion zwischen der 2. und 3. Serum-Reinjektion.

25. 3. 58 Augenuntersuchung:
Vordere Abschnitte beiderseits reizfrei, unauffällig.
Fundusgefäße etwas eng, sonst unauffällig. Am rechten Auge
Entnahme von 0,2 ccm Kammerwasser und intravitreale Injek-
tion von 0,2 ccm Pferdeserum.
Links vordere Abschnitte ebenfalls regelrecht, kein auffälliger
Fundusbefund.
27. 3. 58 Reinjektion von 4 ccm Equiserin in die rechte Ohrvene.
28. 3. 58 Rechts deutlich gereizt; Iris hyperämisch, mäßig viel Exsudat
in der Vorderkammer.
31. 3. 58 Rechts noch geringe Reizung und leichte Iris-Hyperämie, schma-
ler Arcus, oben und unten nasal. Links ebenfalls schmaler Arcus
oben und unten nasal.
10. 4. 58 2. Serum-Reinjektion von 1,0 ccm Equiserin in die rechte
Ohrvene.
12. 4. 58 rechts reizfrei, ganz zartes Exsudat im Pupillargebiet. Übrige
Augenbefunde unverändert.
15. 4. 58 Rechts reizfrei; ausgeprägter Arcus im ganzen Umfang, noch
zarte Fibrin-Auflagerungen am Pupillarsaum.
Links reizfrei; Arcus fast im ganzen Umfang, zarter als rechts.
Tension; links normal, rechts palpatorisch deutlich weicher
als links.
22. 4. 58 Befunde an den einzelnen Augenabschnitten unverändert.
Rechts noch stärkere, konjunktivale Injektion; sehr breiter Arcus,
teils doppelreihig im ganzen Umfang; links deutlicher Arcus
fast im ganzen Umfang, aber wesentlich schmaler als rechts.
Fundus; rechts Netzhaut unten grau-weißlich verfärbt, Netzhaut-
gefäße etwas eng, sonst o.B.
Fundus links unauffällig.
2. 5. 58 Nach Entnahme von 0,1 ccm Kammerwasser werden 0,05 ccm
Links-Glukosan in den rechten Glaskörper injiziert.
16. 5. 58 Rechte Pupille weit, noch deutlich konjunktival gereizt; starker,
ringförmiger Arcus mit oberflächlicher Vascularisation, Kam-
merwassertrübung.
Fundus; erschwelter Einblick, Exsudat im Glaskörper. Nur rotes

Licht vom Fundus, keine Einzelheiten erkennbar.
Links: Befund der vorderen Abschnitte unverändert,
Fundus: o. B.

20. 5. 58 Es werden nochmals 0,5 ccm Pferdeserum in die rechte Ohrvene injiziert (3. Serum-Reinjektion).

30. 5. 58 Abschluß-Untersuchung mit der Spaltlampe:

Rechts: sehr stark verbreiteter Arcus, der von unten her allmählich zum Zentrum hin an Intensivität abnimmt und fast bis in das Parazentrum hinein reicht, Arcus von kaliberstarken Gefäßen durchzogen. Iris atrophisch (Kleeblattpupille infolge hinterer Synechierung); Kammerwasser getrübt, dichtere Linsen- und Glaskörpertrübungen, daher kein Funduseinblick möglich. Tension: palpatorisch matschweich.

Links schmaler aber sehr dichter Arcus im ganzen Umfang, durch alle Schichten gehend und ohne freies Intervall. Sonst vordere Abschnitte unauffällig.

Fundus links o. B.

V. VERSUCHSERGEBNISSE

A. Verhalten des Körpergewichts

In Tabelle 2 sind anstelle einer Übersicht der Ergebnisse sämtlicher Einzelwägungen nur die Anfangs- und Endgewichte sowie die Differenz beider Werte aufgeführt, welche der jeweils bei Versuchsende ermittelten Gewichtszunahme bzw. -abnahme entspricht.

TABELLE 2

Gruppe	Tier-Nr.	Anfangs- gewicht	Endgewicht	Differenz
I				
(Kontrolle)	1	2500 gr	3050 gr	+ 550 gr
	2(+)	2380	2780	+ 400
	3(+)	2260	1900	- 360
	4	2630	3120	+ 390
	271	2880	2880	0
	276	2070	2440	+ 510
II				
(Vit. A)	7	2330	2050	- 280
	8	2640	2250	- 390
	9	2340	2640	+ 300
	10	2780	2700	- 80
	272	2900	3000	+ 100
	278	2330	2050	- 280
III				
(Vit. A+E)	13	2050	1900	- 150
	14(+)	2350	2470	+ 120
	15	2580	3000	+ 420
	16	2480	2360	- 120
	273(+)	2420	1700	- 720
	277	2300	2000	- 300
IV				
(Lipostabil)	19	2570	3500	+1070
	20	2600	2980	+ 380
	21	2170	3200	+1030
	274	2020	2100	+ 80
	279	1880	2100	+ 220
	280(+)	2480	2680	+ 200

(+) = während des Versuches vorzeitig verstorben.

6 Tiere kamen im 2. und 3. Versuchsmonat infolge Fehlsondierung mit nachfolgender Pneumonie ad exitum. Dementsprechend zeigten diese Tiere bei längerer Krankheitsdauer eine erhebliche Abnahme des Körpergewichts.

Tier Nr. 3 und Tier Nr. 273 verstarben in der 5. und 6. Versuchswoche an den Folgen einer intrapulmonalen Sondenfütterung; Tier Nr. 2 verschluckte die Sonde und mußte getötet werden (6. Woche). Tier Nr. 280 verstarb in der 5. Versuchswoche unmittelbar an den Folgen einer Wirbelsäulenverletzung, Tier Nr. 14 hatte sich eine Fußverletzung zugezogen, die zur Sepsis und in der 9. Woche zum Tode führte.

Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, ergibt sich für die Gruppen I und IV eine durchschnittliche Steigerung des Körpergewichtes von ca. 500 gr. Eine solche Gewichtszunahme würde dem normalen Wachstum der Tiere entsprechen, da diese bei Versuchsbeginn im Alter von 12 Wochen noch nicht vollständig ausgewachsen waren. Obwohl von Tier zu Tier recht erhebliche Unterschiede bestehen, zeigt doch keines der für die Endauswertung brauchbaren Tiere eine rückläufige Gewichtstendenz. Hingegen errechnet sich für die beiden übrigen Gruppen im Durchschnitt ein geringer Gewichtsverlust. Dabei zeigt in der Gruppe II und III die Hälfte aller Tiere Gewichtsverluste von 200 - 300 gr. Für diese Tatsache ergibt sich keine eindeutige Erklärung, zumal auch diese Tiere nicht krank erschienen und die versuchstechnischen Belastungsmomente für alle Gruppen die gleichen waren.

B. Verhalten des Arcus lipoides

Erste Anzeichen für das Auftreten von Lipoidablagerungen am Hornhautrande waren bei einzelnen Tieren bereits zu Beginn der 2. Fütterungswoche zu beobachten. Etwas später, zwischen dem 15. und 21. Tage, konnte bei der Hälfte aller Tiere eine beginnende Arcusbildung festgestellt werden. Der Zeitpunkt des Auftretens eines Arcus lipoides lag also etwas früher als bei den Versuchen von BIERWIRTH und SCHMICH.

Um die beobachteten Arcusgrade bei einzelnen Tieren vergleichen zu können, wurde anhand der Skizzen, die bei den laufenden Untersuchungen angefertigt worden waren, ein Schema aufgestellt, das hinsichtlich der flächenmäßigen Ausbreitung des Arcus lipoides 5 Grade unterscheiden läßt.

In Abbildung 1 wird dieses Schema näher erläutert.

Darauf wurden die wöchentlich ermittelten Arcusgrade über die Dauer des Versuches addiert. Die errechnete Summe konnte dann als Maßstab für die bei Versuchsende am jeweiligen Auge erfolgte Arcusentwicklung angesehen werden. Da sowohl das Ausmaß des Arcus als auch die Dauer seines Bestehens Berücksichtigung fanden, war es auf diese Weise möglich, die Intensität der Arcusbildung

graphisch darzustellen und bei einzelnen Augen zahlenmäßig zu vergleichen.

Über die hierbei gefundenen Verhältnisse gibt die folgende Abbildung 2 nähere Auskunft.

Zu Abb. 2; In der nachstehenden Abbildung entspricht die Höhe der Säule dem jeweils darüberstehenden Zahlenwert, der durch Addition der wöchentlich ermittelten Arcusgrade errechnet wurde. Unter der Grundlinie steht in römischer Ziffer der jeweilige Arcusgrad bei Versuchsende.

Die mittlere, horizontale Linie gibt das durchschnittliche Ausmaß der Arcusbildung bei den einzelnen Gruppen wieder.

Was die Ergebnisse eines Vergleiches der Arcusausprägung in einzelnen Gruppen betrifft, so ist festzustellen, daß die Ausbildung eines Arcus lipoides an entzündlich veränderten und zusätzlich durch 1-Glukosan alterierten Augen durchschnittlich zu einem früheren Zeitpunkt einsetzte und dann auch wesentlich höhere Grade erreichte als an unbehandelten Augen derselben Tiere. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch BIERWIRTH und SCHMICH nach Erzeugung einer Serumuveitis ohne zusätzliche Maßnahmen. Die verstärkte Arcusausbildung nach kombinierter Serum-Glukosanbehandlung scheint danach im wesentlichen eine Folge der Serumuveitis zu sein. Somit wurde durch Gefäßalteration mit 1-Glukosan zumindest keine weitere Verstärkung der an sich nach Serumuveitis bereits ausgeprägteren Arcusentwicklung erreicht. Auch SCHMICH, der wie bereits erwähnt, die Serum- und Glukosanbehandlung voneinander getrennt durchführte, kam zu der Schlußfolgerung, daß 1-Glukosan auf den Umfang der Ausbildung eines Arcus lipoides keinen Einfluß hat.

Wie die Abbildung 2 b zeigt, konnte auch durch eine retrobulbäre Injektion des gefäßerweiternden Hydergins das Ausmaß der Cholesterineinlagerung am Hornhautrande nicht beeinflußt werden. Diese erreichte vielmehr durchschnittlich an den behandelten re. Augen dieselben Grade wie an den li. Kontrollaugen.

Nach Abbildung 2 c kann trotz deutlich erhöhten, mittleren Arcuswertes bei den mit Nepresol behandelten Augen doch nur sehr bedingt auf eine diesbezügliche Wirkung des Medikamentes geschlossen werden. Es muß hier in Betracht gezogen werden, daß gerade die Tiere mit deutlich unterschiedlichem Arcusbefund reichlich narbiges Gewebe hinter dem Bulbus aufwiesen. Somit handelt es sich in diesen Fällen wahrscheinlich nur um einen unspezifischen, injektionsbedingten Entzündungsreiz, der für die unterschiedliche Arcusbildung verantwortlich ist.

Bei der Besprechung der in Abbildung 3 dargestellten Versuchsergebnisse ist zunächst darauf hinzuweisen, daß in allen Gruppen eine teilweise recht unterschiedliche Arcusausprägung bei den einzelnen Tieren einmal dadurch bedingt ist, daß in allen Versuchsgruppen an je einem Auge Maßnahmen zur Verstärkung der Cholesterinablagerungen durchgeführt wurden. Doch sind die Augen, an denen

DIE VERSCHIEDENEN GRADE EINES ARCUS LIPOIDES BEIM KANINCHEN

Abb. 1



Grad I

Stellenweise schmaler Arcus



II



Totaler schmaler oder teilweise breiter Arcus



III



Breiterer totaler oder breiter partieller Arcus



IV



Breiter totaler oder doppelter Arcus



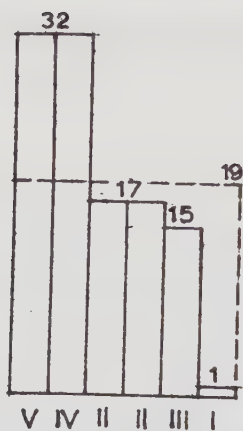
V

Sehr breiter, bis weit in das Parazentrum reichender Arcus

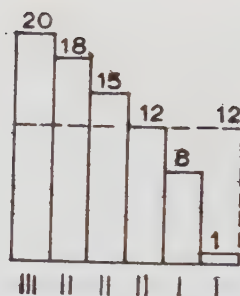
AUSPRÄGUNG DES ARCUS LIPOIDES AM ALTERIERTEN UND AM KONTROLLAUGE

Abb. 2

a

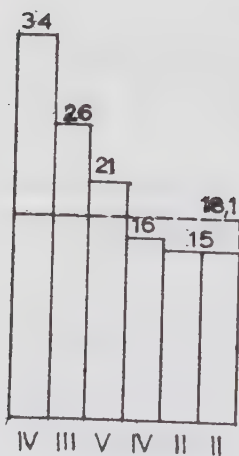


Rechte Augen:
Serumuveitis + L-Glaukoman

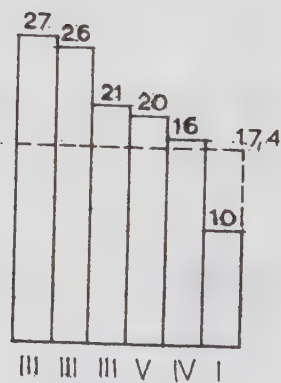


Linke Augen:
Kontrollen

b



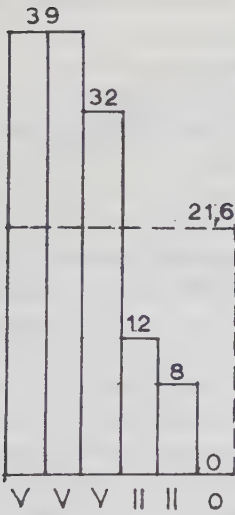
Rechte Augen:
Hydergin



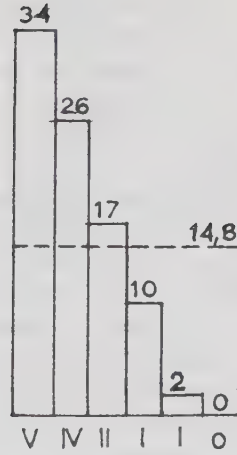
Linke Augen:
Kontrollen

Abb. 2

c



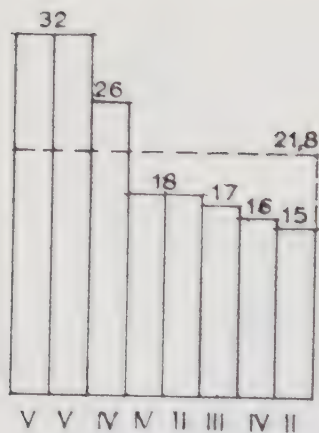
Rechte Augen:
Nepresol



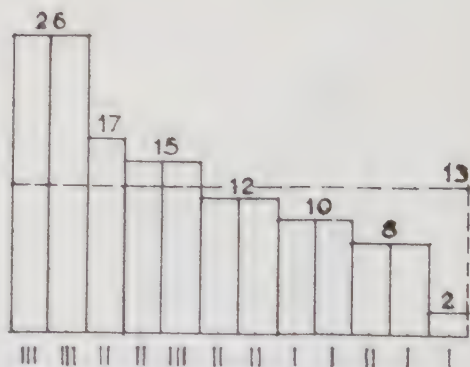
Linke Augen:
Kontrollen

AUSMASS DER ARCUSAUSPRÄGUNG UNTER DEM EINFLUSS
DER VERABFOLGTEN WIRKSTOFFE AN BEIDEN AUGEN

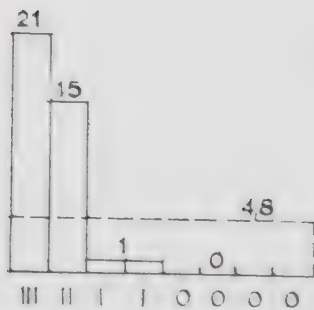
Abb. 3



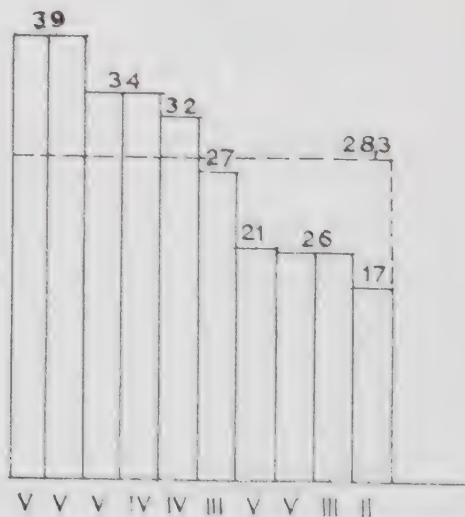
Kontrollen



Vitamin A



Vitamin A + E



Lipostabil

zusätzlich eine Serum-Glaukosan-, Hydergin- oder Nepresolbehandlung durchgeführt wurde, gleichmäßig auf alle Gruppen verteilt. Doch wurden extrem hohe wie auch auffallend niedrige Arcuswerte nur in Gruppen mit durchschnittlich sehr starker oder schwacher Arcusausprägung gefunden. Betrachten wir z.B. die Kontrollgruppe. Bei einem relativ hohen Mittelwert findet sich hier bei 8 von 8 Augen ein breiter bis sehr breiter Arcus. Wesentlich niedriger liegt hingegen der Mittelwert in der Gruppe II (Vit. A). Bei 12 Augen kommt hier 9 mal nur ein schmaler bzw. stellenweise angedeuteter Arcus vor. Eine Ausnahme bildet in dieser Gruppe Tier Nr. 3, das bei einem mittleren Arcusgrad die Arcuszahl $28/28 = re/li$ erreichte. Erste Anzeichen einer Arcusbildung konnten bei diesem Tier bereits zu einem wesentlich früheren Zeitpunkt als bei den übrigen Tieren dieser Gruppe, und zwar an beiden Augen gleichzeitig beobachtet werden, so daß es sich in diesem Fall wohl um eine besondere, individuell bedingte Disposition zu beschleunigter Lipoidablagerung handeln dürfte. Doch wurde von keinem Tier dieser Gruppe ein Arcus 4. oder 5. Grades erreicht. Auf Grund der aufgeführten Ergebnisse kann dem Vitamin A wohl eine hemmende Wirkung auf die Ausbildung des Arcus lipoides zugeschrieben werden. In Gruppe III (Vit. A+E) ist bemerkenswert, daß bei 4 von 8 Augen die Bildung eines Arcus lipoides vollkommen ausblieb, bei weiteren 2 Augen erst in der letzten Versuchswoche stellenweise ein feiner Arcus sichtbar wurde. Ein völliges Ausbleiben des Arcus lipoides konnte sonst in keiner anderen Gruppe beobachtet werden. Soweit die geringe Anzahl der Tiere Aussagen zuläßt, verhindert eine Kombination der Vitamine A+E die Ausbildung eines Arcus lipoides am deutlichsten. Hingegen konnten nach Lipostabilgaben (Gruppe IV) bei relativ geringer Streubreite durchschnittlich sehr breite, teilweise bis weit ins Parazentrum reichende Arcusbildungen beobachtet werden. Dabei wurde selbst die Kontrollgruppe in Zeitpunkt und Ausmaß der Cholesterinablagerungen am Hornhautrande eindeutig übertroffen.

C. Verhalten des Blutcholesterins

Der normale Serumcholesteringehalt des Kaninchens unterliegt normalerweise - auch in Abhängigkeit von den Bestimmungsmethoden - erheblichen Schwankungen (45 - 200 mg%).

Bei der hier gewählten Methode nach SCHÖNHEIMER und SPERRY lagen die Werte vor Versuchsbeginn, wie die Tabelle erkennen läßt, zwischen 100 und 200 mg%.

Die bei den eigenen Versuchen gefundenen Verhältnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

In der Gruppe der lediglich mit Cholesterin/Olivenöl gefütterten Kontrolltiere lag der durchschnittliche Cholesterinwert in der 1. Woche bei 220 mg%, um von der 3. Woche an stark anzusteigen. Zwischen der 5. Woche und dem Versuchsende bewegte er sich zwischen 1062 und 1275 mg%.

Bei den mit Vitamin A sowie A+E behandelten Tieren wurden in der 1. und 2. Woche nach Versuchsbeginn Durchschnittswerte um 440 mg% erreicht, die während der weiteren Versuchsdauer nur geringeren Schwankungen unterlagen, d. h. nahezu unverändert blieben.

Im Gegensatz hierzu lag der durchschnittliche Serumcholesterinwert bei der mit Lipostabil behandelten Tiergruppe bereits in der 2. Versuchswoche bei 1027 mg% und zeigte bis zum Versuchsende mäßig weiter ansteigende Tendenz.

Vergleicht man die durchschnittlichen Serumcholesterinwerte der vier Gruppen miteinander, so wird ersichtlich, daß durch die Behandlung mit Vitamin A und der Kombination A+E ein Ansteigen des Serumcholesteringehaltes auf Werte über 450 - 500 mg% verhindert werden konnte. Unter Behandlung mit Lipostabil stieg dagegen das Serumcholesterin noch wesentlich schneller an als bei der Kontrollgruppe und erreichte auch höhere Werte.

TABELLE Nr. 3

Cholesteringehalt des Blutserums in mg%

	TierNr.	Vor Beginn d. Chol-Fütter.		Zeit in Wochen nach Beginn der Cholesterinfüttg.						
		10. Tag	7. Tag	1. Wo.	2. Wo.	3. Wo.	5. Wo.	6. Wo.	11. Wo.	
<u>Kontrollen</u>	1	115	145	386		780	1016	930	690	
	2	119	161	230		824	1115			
	3	123	154	280		444				
	4	135	154	489		837	1242	1259	1200	
	271	150	201	578		780	1103	1250	1315	
	276	161	185	254		444	832	1660	1130	
	Mittelwert	135	167	386		680	1062	1275	1086	
<u>Vit. A</u>	7	189	150	630		312	365			
	8	151	145	449		325	476	348	(1255)	
	9	161	125	436		595	700	537	570	
	10	156	140	501		650	210	173	450	
	272	131	145	228		306	345		635	
	278	115	110	489		406	371		355	
	Mittelwert	151	135	439		432	411	353	503	
<u>Vit. A+E</u>	13	168	115		160	240	152			
	14	189	128		681	671	985			
	15	172	117		505	683	596		580	
	16	110	137		330	336	174			
	273	123	153		715	316	405			
	277	166	100		285	316	502	545	665	
	Mittelwert	155	125		446	427	469			
<u>Lipostabil</u>	19	200	137		1480	1072	1150	1545	1085	
	20	166	130		1025	927	1224	1235	1470	
	21	168	112		1937	1149	1289	1055	1305	
	274	172	117		811	718	1085	1460	1910	
	279	185	126		577	598	1030	1051	905	
	280	168	102		351	408	949	1066		
	Mittelwert	177	121		1027	812	1121	1235	1335	

D. Fundusbefunde

Bei der Untersuchung mit dem Augenspiegel war der Augenhintergrund bei der Mehrzahl der Tiere über die Dauer des Versuchs unauffällig. An einem mit Nepresol behandelten Auge fanden sich gröbere glitzernde Einlagerungen im Zusammenhang mit Pigmentanomalien und flächenhaften Herdbildungen im Fundus. Dieser Befund war wohl jedoch als Folgezustand eines durch Perforation bei einer Injektion bedingten entzündlichen Prozesses des hinteren Augenabschnittes zu werten.

Ähnliche stark glitzernde Einlagerungen und Pigmentunregelmäßigkeiten wurden in den letzten Versuchswochen auch bei einem Tier der mit Serum+1-Glaukosan behandelten Gruppe beobachtet.

Es handelte sich hierbei wohl um Cholesterinkristalle, die auch von SCHMICH bei einzelnen Tieren nach Serum- und Glaukosaninjektion beobachtet wurden. Jedoch waren auch bei SCHMICH derartige Befunde relativ selten und inkonstant, so daß keine verbindlichen Schlüsse auf einen etwaigen Einfluß der einzelnen Prüfsubstanzen auf das Ausmaß der Cholesterinablagerungen in der Netzhaut gezogen werden können.

E. Makroskopische Aortenbefunde

Zur makroskopischen Beurteilung der frisch eröffneten Aorten wurde ein Schema aufgestellt, das nach der Stärke der atheromatotischen Veränderungen an der Intima in 4 verschiedene Grade unterteilt wurde.

- | | |
|-----|---|
| - | keine Lipoidablagerungen |
| + | geringgradige, feinfleckige Ablagerungen |
| ++ | Ablagerungen stärkeren Grades, grobfleckig oder beetartig feinfleckig |
| +++ | starke, flächenhaft massive Ablagerungen |

Die erhobenen Aortenbefunde sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Grad der Aortenatheromatose bei den einzelnen Tieren

Nr.		Nr.		Nr.		Nr.	
1	+++	7	+	13		19	+++
2		8	+	14		20	+++
3		9	+	15	++	21	+++
4	++	10	-	16		274	++
271	+	272	+	273		279	+
276	+	278	-	277	+	280	
Gruppe I (Kontrolle)		Gruppe II (Vit. A)		Gruppe III (Vit. A+E)		Gruppe IV (Lipostabil)	

Die umfangreichsten Lipoidablagerungen in der Aortenintima wurden nicht, wie erwartet, in der unbehandelten Kontrollgruppe I, sondern in Gruppe IV (Lipostabilbehandlung) gefunden. Hier zeigten die Aorten mehrfach in ganzer Länge Ablagerungen stärkeren Grades, die oft flächenhaft massiven Charakter annahmen. Hinsichtlich der Stärke der atheromatotischen Veränderungen bot die Kontrollgruppe ein weniger einheitliches Bild. Mittelschwere bis schwere Atheromatosen wurden bei zwei von vier zur Beurteilung gekommenen Aorten gefunden, die übrigen wiesen vor allem im Aortenbogen feinfleckige Ablagerungen und ringförmige Verdickungen an den Abgängen der Interkostalararterien auf. (Bei gleichen Versuchsbedingungen konnte SCHMICH in der Kontrollgruppe regelmäßig 2. und 3. gradige Aortenveränderungen nachweisen). In der mit Vitamin A behandelten Gruppe II hingegen waren insgesamt nur geringgradige und in zwei von sechs Fällen überhaupt keine Veränderungen im Sinne einer Atheromatose festzustellen.

In der Gruppe III (Vit. A+E) konnten infolge eines versuchstechnischen Mißgeschickes nur bei wenigen Tieren Aortenbefunde erhoben werden, so daß wegen der geringen Anzahl der Beobachtungen kaum Aussagen über einen therapeutischen Effekt dieser Vitamin-Kombination möglich sind.

F. Histologische Befunde

Die enukleierten Augen sowie Teile verschiedener Organe wurden in Formalien fixiert und die Schnittpräparate

- a) polarisationsmikroskopisch,
- b) nach Hämatoxylin-Eosin Färbung, und
- c) nach Fettfärbung mit Sudan III und Sudanschwarz

histologisch untersucht.

Bei der histologischen Untersuchung der mit Sudan III und Sudanschwarz gefärbten Gewebsschnitte, konnte ein Vergleich über das Ausmaß der Cholesterineinlagerungen in den untersuchten Organen nur nach dem optischen Eindruck erfolgen, da quantitative Bestimmungen auf diesem Wege nicht möglich sind. Die zuvor erfolgte polarisationsmikroskopische Untersuchung dieser Gewebe zeigte, daß es sich bei den eingelagerten sudanophilen Lipoidstoffen um Cholesterin handelte.

Im folgenden Abschnitt werden die Protokolle der histologischen Untersuchungsergebnisse von jeweils einem Tier aus jeder Gruppe wiedergegeben:

Tier Nr.	276	(Kontrollgruppe, rechtes Auge Serumuveitis und l-Glaukosan intravitreal)
Tier Nr.	10	(Vitamin-A-Gruppe, rechtes Auge Hydergin retrobulbär)
Tier Nr.	13	(Vitamin-A+E-Gruppe, rechtes Auge Nepresol retrobulbär)
Tier Nr.	19	(Lipostabil-Gruppe, rechtes Auge Nepresol retrobulbär)
TIER Nr.	276	(Fettfärbung): Kontrollgruppe, rechtes Auge Serumuveitis und l-Glaukosan intravitreal.

a) Linkes Auge: Tangentialschnitt.

Sklera in den äußeren Schichten gering, in der aderhautnahen Schicht mäßig stark feintropfig verfettet. Aderhaut mit Fibrozytenverfettung. Ciliarkörper hochgradig verfettet, Endothelien der Ciliarkörperkapillaren deutlich verfettet. Aderhautgefäße nicht sicher zu beurteilen. Netzhaut mit geringer feintropfiger Verfettung der Ganglienzellschicht.

b) Rechtes Auge:

Netzhaut: mäßige bis mitteltropfige Verfettung mit vielfach aus intracellulärer Fettspeicherung. Fetteinlagerungen in Sklera und Aderhaut stärker als am linken Auge. ++

c) Gehirn:

In der Hirnhaut einzelne Arteriolen mit geringer Intimaverfettung, ebenso in den Kapillaren der Meningen. Hirngefäße (Arteriolen) zeigen vereinzelt geringe Endothelverfettung. + -

d) Linkes Ohr:

Diffuse Intimaverfettung der Ohrarterie mit einzelnen kleinen Fettherden und stäubchenförmigen geringen Verfettungen der Media. Keine Intimawucherungen. ++

e) Rechtes Ohr:

Diffuse Intimaverfettung, kleine Fettherde in der Media der Ohrarterie. Keine Intimawucherungen, keine entzündlichen Veränderungen (rechte Ohrarterie wie links). ++

f) Milz:

Pulpa mäßig, fein- bis mitteltropfig verfettet, (teils in den Sinusendothelien, teils in den Makrophagen).

Zentralarterie in den inneren Wandschichten deutlich verfettet. ++(+)

g) Leber:

Zentrale Parenchymzellverfettung (vorwiegend grobtropfig). Geringe Endothelverfettung der Pfortaderäste. Mäßig starke Zellverfettung. +++

h) Niere:

Große Arterienäste mit zahlreichen Fettherden, die teilweise die ganze Wand durchsetzen. Geringe Verfettung der Tubulusepithelien, Arteriolen frei, mäßige Verfettung der Kapillarendothelien. +++

i) Herz:

Hochgradige herdförmige Fettablagerungen in der Intima der großen und mittleren Coronararterien; mäßige Endothelverfettung in den Kapillarendothelien. +++

k) Linkes Auge: (Tangentialschnitt)

Aderhautzwischengewebe mäßig verfettet. +

Gefäßendothelien zeigen teilweise geringe Fetteinlagerungen. (+)

l) Rechtes Auge: Fettfärbung (Tangentialschnitt)

Gefäßendothelien der Aderhaut gering verfettet, +

ebenso Fibrozyten der Aderhaut. +

Verfettungsgrad etwas stärker als am li. Auge.

TIER Nr. 10 (Fettfärbung). (Vitamin-A-Gruppe;
rechtes Auge Hydergin retrobulbär.

a) Rechtes Auge: (Tangential)

Sehr geringe Verfettung der Sklera, etwas stärker in den aderhautnahen Abschnitten. Ciliarkörper zeigt geringe intracelluläre (Fibrozyten und Wanderzellen) Verfettung. Aderhaut nicht zu beurteilen, Netzhaut mit geringen Fetteinlagerungen in der Ganglienzellschicht. +

Einzelne Gefäßendothelien des Ciliarkörpers zeigen geringe staubförmige Verfettung.

b) Linkes Auge:

Sklera nicht fetthaltiger als bei Kontrolltieren. Ciliarkörper ebenso, Gefäße des Ciliarkörpers frei. -

- c) Linkes Auge: Tangentialschnitt
Aderhaut nicht zu beurteilen.
- d) Rechtes Auge: Tangentialschnitt
Aderhautgewebe mäßig verfettet. +
Gefäßendothelien ganz gering verfettet. (+)
- e) Linkes Ohr:
In einem kleinen Arterienast einzelner kleiner Fettherd der Intima,
große Gefäße fettfrei. (+)
- f) Herz:
Sehr geringe Fettablagerungen an einzelnen Stellen der Intima, größerer
Coronararterienäste, sehr geringe Endothelzellverfettung. +
- g) Milz:
Geringe Verfettung der Pulpa, geringe Fettablagerung in den Zentral-
arterien. +
- h) A. femoralis:
Im Längs- und Querschnitt fettfrei. -
- i) Aorta:
Geringe Verfettung der Endothelzellen, einzelne flache Fettherde in der
Intima. (+)
- k) Niere:
Geringe Verfettung der Tubulusepithelien und der Zwischensubstanz.
Gefäße fettfrei. (+)

Epikrise:

Im Vergleich mit dem Kontrolltier Nr. 276 hat man den Eindruck, daß die Cholesterineinlagerungen im Parenchym der einzelnen Organe wie auch in den Gefäßendothelien bei Tier Nr. 20 geringgradiger sind bzw. teilweise vollständig fehlen (z.B. Gefäße des linken Ciliarkörpers, Nierengefäße und große Beinarterien).

TIER Nr. 13 (H.-E. u. Fettfärbung). Vitamin-A+E-Gruppe;
rechtes Auge Nepresol retrobulbär.

- a) Linkes Auge:
Bei H.-E.-Färbung unauffällig. (Sagittalschnitt)
Tangentialschnitt und Fettfärbung: geringe stäubchenförmige Fettablagerungen
in der Sklera, nur ganz geringe staubförmige Ablagerungen in den Aderhaut-
gefäßen. (+)
- b) Rechtes Auge:
H.-E.-Färbung im Sagittalschnitt: einzelne Rundzellen im Opticus, Blutung

im Glaskörper, Rundzellinfiltrate in der Aderhaut in mäßiger Anzahl, sonst unauffällig. Fettfärbung: Tangential: Sklera etwas stärker verfettet als links, Aderhaut ebenfalls. +(+)

c) Gehirn:

Fettfärbung: Endothelien der Hirnhautgefäße sehr gering verfettet, Hirngefäße fettfrei. (+)

d) A. femoralis:

Nur stäubchenförmige Fetteinlagerungen in den Endothelien. (+)

e) Niere:

Stäubchenförmige Fettablagerungen in den Endothelien der großen Gefäße, kleine Gefäße frei. (+)

f) Protoplasma:

der Tubulusepithelien gering verfettet. +

g) Nebenniere:

Unauffällig.

h) Herz:

Kranzgefäße (auch größere) gelegentlich fein stäubchenförmig verfettet (Endothelzellen). (+)

i) Herzmuskel:

selbst zeigt mäßige Fetteinlagerungen. +

k) Milz:

Pulpa zeigt geringe Fetteinlagerungen in den Reticulumzellen und in den Makrophagen. Milzgefäße frei. +
-

l) Leber:

Parenchymzellen und Sternzellen mittelgradig bzw. gering verfettet. +(+)

m) Arterien:

fettfrei.

Epikrise:

Hinsichtlich des Ausmaßes der Cholesterinablagerungen besteht eine starke Ähnlichkeit der histologischen Befunde von Tier Nr. 10 (Vit.-A-Gruppe) und Tier Nr. 13 (Vit. A+E-Gruppe). Auch bei Tier Nr. 13 nur geringgradige Verfettung des Organparenchyms, stäubchenförmige Fettablagerungen in den Gefäßendothelien. Hirn-, Milz-, Nieren- und große Beingefäße vollkommen fettfrei.

a) Linkes Auge:Sagittalschnitt, unauffällig.b) Rechtes Auge:

Im Sagittalschnitt stärkere zellige Infiltration der hinteren Skleraschichten in der Umgebung des Opticus; sonst unauffällig.

c) Aorta:Reichlich große Atheromherde in der Intima, Media
unauffällig.

+++

d) Milz und Hirn:

unauffällig.

e) Arteria femoralis:

einzelne größere Intimaherde.

++

f) Herz:Große Gefäße unauffällig, mittelgroße Äste mit größeren
atheromatösen Herden.

++

g) Leber:

Starke zentrale Parenchymverfettung.

+++

h) Niere:

Bei Trichromfärbung unauffällig.

Epikrise:

Im Unterschied zu Tier Nr. 10 und 13 fanden sich bei Tier Nr. 19 reichlich große Atheromherde in der Intima der Aorta, auch Arteria femoralis und Herzkranzgefäße sind stärker befallen.

Zusammenfassende Beurteilung der Lipoidablagerungen in den einzelnen Abschnitten des Sehorgans:

Sklera:

In der Regel feintropfige Verfettung der äußeren und vor allem der inneren adernnahen Schichten, während die mittleren Schichten in der Regel frei bleiben. Bei sehr starker Fettinfiltration des gesamten Sehorgans sind auch die mittleren Skleraschichten feintropfig verfettet.

Cornea:

Bei geringgradigem Befall (Tier Nr. 13, li.) nur ganz geringe Fettablagerungen in den vorderen Hornhautschichten. Bei stärkeren Graden gröbere Fettablagerun-

gen vor allem in den vorderen Hornhautschichten bis zur Mitte hin (Tier Nr. 20, re.), bzw. auch Ablagerungen in allen Schichten.

Chorioidea:

Das Ausmaß der Verfettung entspricht in etwa den aderhautnahen Skleraschichten oder übertrifft diese noch (Tier Nr. 1, li. und Nr. 279, re.). Vor allem sind die Zwischensubstanz und das Bindegewebe - Fibrozyten und Wanderzellen - stark verfettet. Die Gefäßendothelien weisen hingegen in der Regel nur eine staubförmige, höchstens eine mittelgradige Verfettung auf (Tier Nr. 279, re.) und bleiben mitunter auch völlig frei.

Ciliarkörper und Fortsätze:

Bei an sich gleichartiger Verfettung wie in der Chorioidea erreicht die Verfettung im Ciliarkörper häufiger ein größeres Ausmaß (Nr. 276, li.). Jedoch finden sich schon normalerweise feintropfige Verfettungen im Zwischengewebe des Ciliarkörpers. Die Kapillarendothelien bleiben praktisch frei oder weisen höchstens geringfügige, stäubchenartige Einlagerungen auf.

Retina:

In der Regel sind hier nur die tiefsten Netzhautschichten befallen, die Ganglienschicht geringgradig bis höchstens mäßig verfettet mit vielfach auch intrazellulärer Fettspeicherung.

VI. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Mit der Sondenfütterung von 1g Cholesterin in 2 ccm Olivenöl wurde eine hochgradige Hypercholesterinämie, eine entsprechende Aortenatheromatose sowie ein ausgeprägter Arcus lipoides erzeugt. Es interessierte vor allem, ob die Ausbildung des Arcus lipoides therapeutisch beeinflußt werden kann und ob sich entsprechende Parallelen hinsichtlich der atheromatösen Gefäßwandveränderungen und der Serumcholesterinwerte nachweisen lassen.

Nach den vorliegenden Ergebnissen konnte die Entwicklung des Arcus lipoides corneae durch hohe Gaben von Vitamin A bzw. A+E gegenüber den unbehandelten Tieren entscheidend verzögert und bezüglich seines Ausmaßes verringert werden. Vor allem blieb bei zwei von sechs Tieren unter einer Behandlung mit Vitamin A+E eine Arcusbildung an beiden Augen vollständig aus.

Soweit bekannt, wurde damit erstmalig die Feststellung gemacht, daß sich die Ausbildung eines Arcus lipoides beim Kaninchen durch gleichzeitige Verabfolgung der Vitamine A und E verhindern läßt.

Die nach Versuchsende angestellten feingeweblichen Untersuchungen der Kontrolltiere ließen in Übereinstimmung mit VERSÉ, DONÉGAN, BIERWIRTH, SCHMICH u. a. nicht nur im Arcusbereich, sondern auch in den tieferen aderhautnahen Skleraschichten, im Zwischengewebe des Ciliarkörpers, aber auch der Aderhaut ausgedehnte, teils doppeltbrechende Fettablagerungen erkennen.

Bei den zusätzlich mit Vit. A und Vit. A+E behandelten Tieren gewann man bei einem Vergleich der histologischen Befunde den Eindruck, daß die an sich in gleicher Weise befallenen Augengewebe wie auch die Hornhaut selbst weniger starke Lipoidinfiltrationen zeigten. Dies traf in eindrucksvoller Weise auch bezüglich der Verfettung der übrigen Organe zu, z.B. Herzmuskel, Leber, Niere und Milz. Hier wiesen nicht nur die Parenchymzellen, sondern besonders auch die inneren Wandschichten der kleinen Gefäße bei den Kontrollen wesentlich massivere Einlagerungen sudanophiler Substanzen auf als die mit Vit. A bzw. A+E behandelten Tiere. Dabei schien Vit. A allein einer Parenchymverfettung jedoch weniger deutlich als eine Kombination der Vitamine A+E entgegenzuwirken. Vor allem zeigte die Leber eine etwas stärkere Verfettung, eine Beobachtung, die auch WEITZEL in seinen Versuchen an alten arteriosklerotischen Hennen machte. Aber auch die makroskopischen Befunde der Aorten sowie die histologische Untersuchung weiterer Gefäße (A. femoralis, Hirn- und Herzkranzarterien) wiesen in die gleiche Richtung. Eindeutig konnten hier durch Vit. A-Gaben Cholesterinablagerungen in den Aortenwänden weitgehend verhindert werden und blieben in zwei Fällen völlig aus. Bedauerlicherweise kamen die entsprechenden Aortenbefunde der Vit. A+E-Gruppe infolge eines versuchstechnischen Mißgeschicks nicht alle zur Auswertung. Jedoch ließen die histologischen Befunde der übrigen großen Körperarterien (A. femoralis, Gehirn- und Coronararterien) auf einen nicht weni-

ger günstigen Effekt der Vit. A+E-Kombination schließen.

Somit ergänzen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse unter etwas anderen Aspekten die bereits mehrfach erwähnten Versuche WEITZELs. Es ist jedoch zu bemerken, daß Vitamin A und mehr noch die Vitamine A+E auf Grund ihrer Grenzflächenaktivität (WEITZEL) nicht nur in den Stoffwechsel der Gefäßwand eingreifen und die Einlagerung dieses Stoffes verhindern, sondern sich auch durch Einflußnahme auf die Hypercholesterinämie günstig auswirken. In den mit Vit. A bzw. A+E behandelten Gruppen ergab sich eine signifikante Herabsetzung des Gesamtcholesterins des Bluteserums.

Die eigenen experimentellen Beobachtungen an Kaninchen zeigen eine Übereinstimmung mit den klinischen Befunden von SAUTTER/SARTORI und KÜCHLE, die nach einer Behandlung mit Rovigon (Vit. A+E) neben einer Senkung der Serumlipide günstige therapeutische Effekte bei arteriosklerotisch bedingten Chorioretinopathien (seniler Maculadegeneration) erzielten.

Abweichend von zahlreichen klinischen Berichten, denen zufolge mit Lipostabil gute therapeutische Resultate erzielt wurden (SCHETTLER, IMHOF, WIEGAND, KNÜCHEL), weisen die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen in eine andere Richtung.

Bei auffallend geringer Streubreite hatte Lipostabil auf die Ausbildung des Arcus lipoides Corneae einen begünstigenden Effekt. So konnte nach Lipostabil ein früheres Auftreten von Lipoidablagerungen am Hornhautrand beobachtet werden. Bereits am 18. Tag war bei allen Tieren dieser Gruppe ein schmaler Arcus sichtbar. Er erreichte auch bei Versuchsende durchschnittlich die höchsten Grade. Von diesem häufig weit bis in das Parazentrum reichenden Arcus wurde selbst die Kontrollgruppe, welche extrem breite Arcus relativ selten aufwies, deutlich übertroffen.

Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit KURUS, der nach Lipostabil ebenfalls eine Verbreiterung des Arcus beobachtete, und zwar umso mehr, in je höherer Dosis er Lipostabil verabfolgte. Er schloß daraus, daß unter Lipostabil eine Wandlung der sonst grobdispersen fettigen Niederschläge in eine feindisperse, stoffwechselaktivere Form erfolgt und hielt es für wahrscheinlich, daß in diesem Sinne auch reversible Veränderungen an den Gefäßwänden günstig beeinflußt werden können.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen geben hinsichtlich der Gefäß- und Organbefunde jedoch keinerlei Anhaltspunkte für eine derartige Schlußfolgerung. Die Aorten wiesen unter Lipostabilbehandlung vielmehr in ganzer Länge teils beetartige, teils flächenhaft konfluierende Atheromherde auf, während bei den Kontrolltieren stärkere Ablagerungen vorzugsweise nur im Aortenbogen sowie an den Abgängen der großen Gefäße erfolgten. Fetteinlagerungen wurden histologisch

auch in der Media der Aorten und der Hirngefäße gesehen, ein Vorkommnis, welches außerdem noch bei der Kontrollgruppe, jedoch bei keinem mit Vit. A oder A+E behandelten Tier zur Beobachtung kam. In den eigenen Versuchen war in Übereinstimmung mit den übrigen Befunden unter Lipostabilbehandlung ferner keine Herabsetzung des Serumcholesterins zu verzeichnen. Es zeigte im Gegenteil einen stärkeren Anstieg als bei den Kontrolltieren.

Im Gegensatz hierzu beobachteten DORNBUSCH und ZIELKE bei der Cholesterinatheromatose der Ratte nach Behandlung mit sog. essentiellen Phospholipoiden nur geringe Gefäßveränderungen bei erniedrigtem Serumcholesterin. Jedoch wiesen bereits ANITSCHKOW und ROHRSCHEIDER darauf hin, wie unterschiedlich verschiedene Tierarten, z.B. Herbivoren und Omnivoren, auf eine Belastung des Fettstoffwechsels reagieren.

In der folgenden Tabelle Nr. 5 sind die durchschnittlich beobachteten Veränderungen bezüglich Aortenatheromatose, Ausdehnung des Arcus lipoides und Cholesterinablagerungen in den übrigen Augengeweben bei den einzelnen Versuchsgruppen einander gegenübergestellt.

TABELLE Nr. 5

Gruppe		I	II	III	IV
Therapie		keine	Vit. A	Vit. A+E	Lipostabil
Schweregrad d. Aorten-atheromatose		++	(+)	+	++
Arcus lipoides	ohne zus. Maßn.	++	+	(+)	+++
	mit zus. Maßn.	+++	+	(+)	++++
Chol. in d. übrig. Augengew.	ohne zus. Maßn.	+	(+)	(+)	++
	mit zus. Maßn.	++	+	+	++

Tab. : Durchschnittliche Veränderungen bei einzelnen Versuchsgruppen zu Versuchsende.

Anhand der vorstehenden Übersicht kann man wohl zu der Schlußfolgerung kommen, daß vom Verhalten des Arcus lipoides im allgemeinen auf die therapeutische Beeinflußbarkeit der Gefäßatheromatose geschlossen werden kann. Es zeigt sich, daß sich die Cornea in ihrer Reaktion auf Fettstoffwechselbelastungen und deren therapeutische Beeinflußbarkeit ähnlich verhält wie die Aortenintima.

Man sieht darin die Vorstellung ROHRSCHEIDERS bestätigt, der das analoge Verhalten von Arcus lipoides und Aortenatheromatose bei alimentärer Hypercholesterinämie auf die ähnlichen Zirkulationsverhältnisse von Cornea und Aortenintima zurückführt.

Die Stärke des Arcus lipoides ist jedoch nicht nur von der Höhe des Serumcholesterinspiegels, sondern auch noch von lokalen Faktoren abhängig. So konnte ROHRSCHEIDER durch Auslösung einer Staphylokokkenkeratitis und SCHMICH durch Erzeugung einer Serumuveitis eine Verbreiterung des Arcus lipoides erzielen. Diese Beobachtungen gestatten den Schluß, daß es infolge der entzündlichen Hyperämie und dem damit verbundenen Mehrangebot cholesterinreichen Blutes zu einer verstärkten Cholesterineinschwemmung in die bradytrophen Gewebe kommt.

Die zarten dünnwandigen Augengefäße blieben in all diesen Versuchen frei bzw. zeigten höchstens staubförmige Lipoidablagerungen in der Intima. Da aber bei der Arteriosklerose des Menschen auch die kleinsten Netz- und Aderhautgefäße Veränderungen aufweisen, muß angenommen werden, daß hier neben einem vermehrten Cholesterinangebot auch noch andere krankhafte Veränderungen an der Gefäßwand - der sog. Gefäßwandfaktor (KLEMPIN) - die Voraussetzung für die verstärkte Einlagerung von Fettsubstanzen bzw. das Zustandekommen arterioskleroseähnlicher Veränderungen bilden.

Die eigenen Versuche zielten unter anderem auch darauf ab, bei vermehrter Durchblutung eine zusätzliche Gefäßwandalteration zu erreichen. Nach einer kombinierten Serum/Glaukosanbehandlung konnte zwar durchschnittlich eine Verstärkung der Cholesterinimprägnation am Hornhautrande sowie in den übrigen Augengeweben (Sklera, Ciliarkörper und Aderhautzwischen Gewebe), nicht aber an den kleinen Augengefäßen erreicht werden. Diese zeigten höchstens staubförmige Lipoidenlagerungen in der Intima.

Diese Resultate dürften lediglich Folge der erzeugten Serumuveitis sein, wie schon von SCHMICH beschrieben wurde. Zwar waren vorübergehend stärkere Blutungen aus den Gefäßen zu beobachten, also eine Schädigung der Gefäßwände eingetreten, aber in der Regel konnten danach keine bleibenden Veränderungen bzw. keine weiteren Verstärkungen der Cholesterinablagerungen beobachtet werden. Auch SCHMICH und BIERWIRTH konnten nach ausschließlicher Glaukosanbehandlung keinerlei Veränderungen, die über das Maß der üblichen Cholesterinablagerungen bei den Kontrolltieren hinausgingen, beobachten.

Nach retrobulbärer Hydergin- und Nepresolinjektion war eine Verstärkung des Arcus lipoides mit vermehrter Cholesterineinschwemmung in die übrigen Augengewebe nur bei einzelnen Tieren zu beobachten (etwas häufiger bei Hydergin). In fast all diesen Fällen fanden sich jedoch hinter dem Bulbus stärkere narbi-

ge Verwachsungen. Es ist daher wohl anzunehmen, daß es sich bei der vermehrten Cholesterineinschwemmung hier eher um die Folgen eines traumatisch bedingten entzündlichen Prozesses als um die spezifische Wirkung dieser Substanzen gehandelt haben dürfte.

Damit ist es in den vorliegenden Tierexperimenten nicht gelungen, durch eine zusätzliche Alteration der Augengefäße über eine Lipoidose hinausgehende, oder für die menschliche Arteriosklerose kennzeichnende Veränderungen zu erzeugen. Andererseits ist aus den eigenen Versuchen wohl in Übereinstimmung mit klinischen Beobachtungen zu folgern, daß die Cholesterinablagerungen in den Gefäßen durch Vitamin A und mehr noch durch Vitamin A+E-Gaben günstig beeinflußt werden.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Durch Sondenfütterung von Cholesterin in Öl bei Kaninchen erzeugbare Hypercholesterinämie, Gefäßatheromatose und Arcus lipoides Corneae wurden durch gleichzeitige Behandlung mit Vitamin A und Vitamin A+E weitgehend verhindert.

Die Behandlung mit Lipostabil zeigte eher einen gegenteiligen Effekt.

Durch zusätzliche Lokalbehandlung mit Serum/Glaukosan traten verstärkte Cholesterinablagerungen in den Augengeweben wie bei experimenteller Serumuveitis auf.

Eine stärkere Lipoidose oder arteriosklerotische Veränderungen der Augengefäße konnten weder durch lokale Behandlung mit Serum/Glaukosan noch mit Hydergin oder Nepresol hervorgerufen werden.

In allen Versuchen zeigte sich ein weitgehend analoges Verhalten von Aortenatheromatose und Arcus lipoides Corneae.

VIII. LITERATURÜBERSICHT

AHRENS, E.H. und H.G. KUNKEL:

J. exp. Med. 90, 409 (1949)

ANITSCHKOW, N.:

Beitr. path. Anat. 56, 379 (1913)

Beitr. path. Anat. 59, 306 (1914)

Dtsch. med. Wschr. 39, 741 (1913)

Erg. Inn. Med. 28, 1 (1925)

ANTONINI, M.:

Ph. 99, 435 (1936)

APPUHN:

Klin. Wschr. 37/38, 884 (1955)

BÄCHTOLD, H.P.:

Die Vitamine "Roche", 1, 33 (1955)

BAGUENA, M.B.:

Arch. med. exper. (Span.) 14, 47-74 (1951)

BIERWIRTH, U.:

Diss. München (1958)

BRACALI, G.:

Endocrin. e Scienc. de Const. 12, 4, 247-256 (1955)

BRUGER, M.:

Proc. soc. exp. Biol. Med. 59, 56 (1945)

BRUGER u. OPPENHEIM:

Zbl. opht. 59, 337 (1952)

Bull. New York Acad. Med. 27, 539-559 (1951)

van BRUGGEN, J.T.:

J. Lab. Clin. Med. 33, 1, 67 (1948)

CASANOVA, F.:

Arch. Fisiopatol. ecc. 4, 304 (1936)

CHALIER, J., JEUNE, J., SIMON, F., ALACOQUE, P.:

S. R. Soc. Biol. 129, 29, 60 (1938)

CHUMA, M.:

Virch. Arch. path. Anat. 242, 275 (1923)

DAM, H.:

Journ. Nutrit. 27, 193 (1944)

DONEGAN, I.:

Zbl. opht. 63, 129 (1954/55)

DORNBUSCH u. ZIELKE:

Med. Welt 33/34 (1960)

FISCHER, F.W. u. KROETZ, C.:

Zbl. opht. 72, 35 (1957/58)

FORNARO, L.:

Zbl. opht. 59, 256 (1953)

GRANT, F.:

Klin. Med. 133, 168 (1937)

IGNATOWSKI, A., STAROKADOMSKI u. SSOBOLEW:

Zit. ROHRSCHNEIDER

IMHOF:

Therapeutische Umschau, 15, 101 (1958)

- JUSATZ, H.J.: Klin. Wschr. 13, 395 (1935)
- KLEMPIN: Diss. Hamburg (1956)
- KNÜCHEL: Therapiewoche 23/24, 570 (1955)
- KOLEN, A.A.: Virch. Arch. path. Anat. 263, 46 (1927)
Virch. Arch. path. Anat. 272, 679 (1929)
- KÜCHLE, H.J.: Vortrag Intern. Opht. Kongreß Brüssel (1958)
- KÜCHENMEISTER u. GOLDECK: Med. Kli. 35, 1460 (1956)
- KURUS, E.: Zschr. Dtsch. opht. Gesellsch. 61 (1957)
- MORTON, R.A.: Biochemic. J. Cambridge 60, 28 (1955)
- MOSES, C., RHODES, G.L., LEVINSON, J.P.: Angiology 3, 397-398 (1952)
- PINSCHERLE, M.: Boll. soc. ital. biol. sper. 11, 306 (1936)
- ROHRSCHEIDER, W.: V. Graefe's Arch. 115, 535 (1925)
Virch. Arch. path. Anat. 256, 139 (1925)
Klin. Mbl. Augenheilkunde 74, 93 (1925)
Med. Klin. 53, 782 (1958)
- v. ROTH: Therapiewoche 7, (1956/57)
- RUTSTEIN, D.D., INGENITO, I.F., CRAIG, J.M., MARTINELLI, M.: Lancet L, 545 (1958)
- SALVATI: Zbl. opht. 17, 648 (1927)
- SCHETTLER, G.: Med. 2, 1247 (1955)
Dtsch. med. Wschr. 79, 917 (1957)
Erg. Inn. Med. N.F. 3, 299 (1952)
Erg. Inn. Med. N.F. 6, 279 (1955)
Therapiewoche 6 (1955/56)
- SAMPSON, M.M., POTTER, L.M.: Fed. Proc. 6, 420 (1947)
- SAUTTER u. SALVATI: Zbl. Opht. (1947/48)
- SCHMICH, H.: Diss. München (1960)
- SCHÖNHEIMER, R.: Virch. Arch. path. Anat. 249, 1 (1924)
- SCHRADE, BIEGLER u. BÖHLE: Schweiz. med. Wschr. 89, 5, 117 (1959)

- STAMMLER, PICK u. KATZ: Circ. 8, 455 (1953)
- VANNAS, H.: Acta opht. 36, 3, 601 (1958)
- VANNOLI, A., GERVASONI: Bull. Schweiz. med. Wiss. 13, 363 (1957)
- VANOTTI: Zschr. f. Vit. Horm. u. Fermentforsch. 7, 399 (1955)
- VERSÉ, M.: Zbl. Opht. 14, 73 (1925)
Münch. med. Wschr. 30 (1916)
Virch. Arch. path. Anat. 250, 252 (1924)
- WACKER u. HUECK: Münch. med. Wschr. 38 (1913)
- WEITEL, FRETZDORF u. HELLER: Hoppe-Seyler 290, 33 (1952)
- WEITZEL, SCHÖN u. GEY: Klin. Wschr. 33, 772 (1955)
Zschr. f. Vit. Horm. u. Fermentforsch. 8, 383 (1956)
- WIGAND, H.: Medizinische S. 43, 1581 (1957)

LEBENS LAUF

Am 12. Februar 1933 wurde ich als Tochter des Landwirtes Willy Schulze und seiner Ehefrau Erna, geb. Stapel, zu Rohrsdorf in Pommern geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Rohrsdorf, die Höhere Schule in Bahn und nach unserer Flucht 1946 die Gymnasien in Warstein und in Lippstadt/Westfalen.

Das Studium der Medizin, welches ich im Jahre 1954 aufnahm, absolvierte ich in Göttingen, Freiburg i.Br., Wien und München.

Nach dem im Februar 1960 in München abgelegten Staatsexamen war ich als Medizinalassistentin im Krankenhaus Einbeck und Überlingen a. See sowie an der Universitäts-Nervenlinik Tübingen tätig.

Meine Ausbildung als Facharzt der Augenheilkunde begann ich im August 1963 im Städt. Krankenhaus re. der Isar in München.

Seit April 1960 bin ich mit dem Arzt Baldur Wiebecke verheiratet.

u

r

i

e

c

l

